ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 **N° 46**

Contribution à l'étude d'une nouvelle sulfamide-retard la SULFAPHENAZOLE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Robert PELOQUIN

né le 12 août 1939, à Roubaix (Nord)

Jury :

Président : M. DARDENNE, *Professeur à la Faculté de Médecine.*

Assesseurs { M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.*
M. BRIZARD, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.*

1964

IMPRIMEE « AU MANUSCRIT », 10, RUE PAUL-BERT — ALFORT

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 N° 46

Contribution à l'étude d'une nouvelle sulfamide-retard la SULFAPHENAZOLE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Robert PELOQUIN

né le 12 août 1939, à Roubaix (Nord)

Jury :

Président : M. DARDENNE, *Professeur à la Faculté de Médecine.*

Assesseurs { M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.*
M. BRIZARD, *Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.*

1964

IMPRIMEE « AU MANUSCRIT », 10, RUE PAUL-BERT — ALFORT

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

MM.

Directeur ..... PONS
Professeur honoraire ..... LASSERRE

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Chaire de Pharmacie - Toxicologie ..... GODFRAIN
Pharmacie et Toxicologie.

Chaire de Physique et Chimie biologiques et médicales.. RICO
Physique et Chimie biologiques et médicales.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques ..... PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur.
Anatomie appliquée.

Chaire de Physiologie - Thérapeutique ..... PIERRE
Physiologie.
Thérapeutique et Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie - Anatomie pathologique ..... LOMBARD
Histologie et Embryologie.
Anatomie pathologique.

Chaire d'Inspection et Contrôle des Denrées alimentaires. LABIE
Inspection des Viandes.
Inspection du Lait.

Chaire de Parasitologie ..... BRIZARD
Zoologie appliquée.
Parasitologie externe.
Parasitologie interne.
Clinique.

Chaire de Pathologie médicale des Equidés et Carnivores. DARRASPEN
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores.
Législation vétérinaire.
Clinique.

Chaire de Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour ..... TOURNUT
Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.
Clinique.
Clinique externe.

MM.

Chaire de Pathologie chirurgicale ..... COULON
Technique chirurgicale.
Pathologie chirurgicale.
Clinique.

Chaire de Pathologie de la Reproduction ..... BERTHELON
Pathologie de la Reproduction.
Obstétrique.
Clinique.

Chaire de Pathologie des Maladies contagieuses ..... SAURAT
Zoonoses.
Législation sanitaire.

Chaire de Pathologie Générale ..... LAUTIE
Microbiologie et Immunologie.

Chaire de Zootechnie ..... PONS
Ethnologie.
Hygiène.
Zootechnie.
Economie rurale.

Chaire d'Alimentation ..... FALIU
Botanique appliquée.
Agronomie.
Alimentation.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie médicale - Législation vétérinaire ..... LESCURE, Agrégé
Pharmacie - Toxicologie ..... MILHAUD, Agrégé
Pathologie chirurgicale ..... CAZIEUX
Pathologie de la Reproduction ..... ROYAL
Physiologie — Thérapeutique ..... FARGEAS
Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour ..... ESPINASSE
Alimentation ..... GRIESS
Pathologie des maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire ..... CHANTAL

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Droit vétérinaire ..... LINON
Botanique ..... MORQUER
Pisciculture ..... SECONDAT
Agronomie ..... BRISEBOIS
Economie rurale ..... SIMONIN

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0036

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Le Médecin vétérinaire **Jean-François Peloquin,** *décédé accidentellement en* 1902 *à l'âge de* 39 *ans.*

A MON PERE

En faible témoignage de mon affection. Qu'il soit par ce modeste travail remercié de tous les sacrifices qu'il a consentis.

A MA GRAND-MERE ET MA SŒUR CADETTE

Qui remplacèrent ma mère et qui ont su m'apprendre le courage et la volonté.

A MA FEMME ET A MA FILLE

En gage de tout mon amour.

A MA FAMILLE

A MES AMIS ET CAMARADES
de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

A notre Président de thèse

A M. le Professeur DARDENNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous fit le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A notre jury de thèse

A M. le Professeur DARRASPEN

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Officier de la Légion d'honneur

Qui a eu la bienveillance de nous confier ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude et admiration pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués dans l'élaboration de ce travail.

A M. le Professeur BRIZARD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Avec notre respectueuse gratitude pour le précieux enseignement qu'il nous a donné et pour l'honneur qu'il nous fait en participant à notre jury de thèse.

A la mémoire de M. le Professeur PUGET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour qui nous avons toujours eu le plus grand respect et la plus grande admiration.

A TOUS NOS MAITRES

de l'Ecole Toulousaine

Nous remercions vivement la société « Pfizer-Clin » qui a mis gracieusement à notre disposition documentation et médicaments.

INTRODUCTION

Notre médecine vétérinaire par l'objet même auquel elle s'intéresse est une médecine économique qui entretient, améliore, protège efficacement et à moindre frais un capital vivant. Elle se trouve dans la ligne économique moderne.

Depuis de nombreuses années, les praticiens s'efforcent de sélectionner des médicaments efficaces et peu onéreux. Très tôt les sulfamides s'intègrent dans leur arsenal thérapeutique antibactérien, malgré quelques inconvénients qui limitent leur emploi.

La récente apparition des sulfamides long-acting donne un nouvel essort à la sulfamidothérapie. Nouveaux agents chimiothérapiques procurant une efficacité plus importante, une activité bactériostatique élevée avec une posologie faible et qui de plus jouissent d'une parfaite tolérance locale et générale.

Parmi ces nouveaux venus citons la sulfaphénazole, répandue en France par le Département Vétérinaire des Laboratoires Pfizer-Clin sous le nom d' « Eftolon » et qui depuis quelques années fait une brillante carrière à l'étranger sous le nom d' « Orizul ».

En médecine humaine les résultats sont satisfaisants, aussi l'objet de cette thèse sera de vérifier si ce nouvel antibiotique chimique est justifiable sur le plan médical et économique d'attirer les faveurs de nos praticiens. Nous allons utiliser ce produit dans ses principales indications, et des observations collectées nous dégagerons les possibilités, caractéristiques et inconvénients de cette nouvelle sulfamide-retard dans son emploi en thérapeutique vétérinaire.

GÉNÉRALITÉS

A. — DÉFINITIONS

Sulfamide et sulfamidothérapie

On utilise couramment le terme « sulfamide » alors qu'au point de vue chimique on doit parler de sulfonamide, c'est-à-dire des dérivés du groupement R. SO_2 — NH_2.

On ne peut s'empêcher de remarquer la variété des propriétés thérapeutiques adjointes au groupement chimique SO_2.

— **Les sulfones** fournissent des agents anti-bactériens (sulfone-mère) et des narcotiques (sulfonal).

— **Les chloramines** ou **sulfochloramines** qui donnent des antiseptiques.

— **Les aryl-sulfonamides** produisent des diurétiques et des hypoglycémiants.

— **Les sulfamides** ou **sulfonamides**, le groupe le plus important, et dont fait partie la sulfaphénazole. Ce sont tous des dérivés du para-amino-phényl-sulfonamide ou 1162 Fourneau, le premier sulfamide synthétisé en France et utilisé en thérapeutique anti-bactérienne.

Les multiples dérivés connus à l'heure actuelle ont été obtenus soit par substitution sur la fonction amine liée au groupement SO_2, soit par substitution sur la fonction amine située en pora.

Durant de nombreuses années, seuls les dérivés à action anti-bactérienne furent nommés « sulfamides » et malgré l'existence de dérivés sulfamidés diurétiques et hypoglycémiants on a gardé

au terme « sulfamidothérapie » l'étiquette d'action anti-microbienne.

Depuis près de 30 ans, un nombre considérable de sulfamides ont été crées, survécurent ceux qui présentaient des propriétés intéressantes.

Citons les principaux :

— *la sulfanilamide*, 1162 F. p. amino-phényl-sulfonamide;
— *la sulfamérazine*, p. amino-phényl-sulfonamido-méthyl-pyrimidine;
— *la sulfadimérazine*, p. amino-phényl-sulfonamido-diméthyl-pyrimidine;
— *la sulfathiazole*, p. amino-phényl-sulfonamido-thiazole;
— *la sulfaguanidine*, p. amino-phényl-sulfonamido-guanidine;
— *la sulfaguanidine*, p. amino-phényl-sulfonamido-quinoxatine;
— *la sulfaméthoxypyridazine*, p. amino-phényl-sulfonamido-méthoxypyridazine;
— *la sulfadiméthoxine*, p. phényl-sulfonamido diméthoxydiazine;
— *la sulfaphénazole*, p. amino-phénul-sulfonamido-phényl-pynazole.

B. — HISTORIQUE

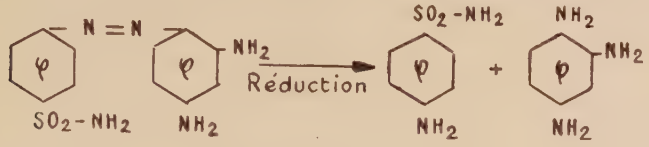
Avant toute chose, rendons hommage à Paul Ehrlich, fondateur de la chimiothérapie, qui mit en évidence l'action du Rouge Trypan sur *Trypanozoma equiperdum.*

15 février 1935, G. Domagk à Elberfeld découvre l'action curative de la sulfachrysoïdine (Prontosil) sur la septicémie streptococcique de la souris. Concomitamment à Paris, un dérivé carboxylé du prontosil, le Rubiazol était synthétisé à l'Institut Pasteur par A. Girard et les propriétés pharmacologiques furent révélées par Levaditi et Vaisman.

Les collaborateurs de M. Fourneau (J. et Mme Tréfouel, Nitti, Bovet) définirent le mode d'action de cette substance et démontrèrent par preuves chimiques, biologiques, et thérapeutiques que le vecteur actif, porteur de l'activité chimiothérapeutique était la sulfanilamide.

En effet le Rubiazol se scinde au niveau de la liaison azoïque — N = N — et donne deux molécules : le triaminobenzène et la para-amino-phényl-sulfonamide, cette dernière représentant le

groupe actif et n'étant pas elle-même une matière colorante, étant moins toxique et n'exposant pas aux accidents anaphylactiques.



Il est à noter d'ailleurs que déjà en 1911, Sisley, Porcher et Panisset avaient démontré que sous l'action de la flore intestinale, la molécule de chrysoïdine se scindait par une réaction de réduction au niveau de la liaison azoïque. Ainsi la sulfonamide, vecteur actif du Rubiazol, devenait la première sulfamide sous le nom de 1162 Fourneau. Nous étions alors en 1938.

Le moule était trouvé, désormais chimistes et biologistes allaient s'ingénier à fabriquer des substances de plus en plus complexes dans le but d'améliorer et d'étendre la fonction sulfamide en tant qu'agent bactériostatique à des corps plus actifs et d'un spectre anti-microbien plus étendu que le 1162 F.

En 1940, Robbin aux U.S.A. réalise la synthèse des diazines, c'est une véritable explosion chimique avec la découverte de sulfamides très actifs tels que la sulfapyridine, sulfadiazine, sulfaguanidine.

Puis les sulfamides perdent un peu la vogue surtout en médecine humaine, face aux antibiotiques fongiques que les Américains savent fabriquer industriellement depuis 1944 et qui donnent des résultats spectaculaires dans des cas jusqu'alors désespérés. Cependant dans certains cas leur action se révéla inférieure à celle des antibiotiques chimiques.

En 1958, naissance des sulfamides instantanées retard; on assiste à un nouvel essort de la sulfamidothérapie. C'est la création de la sulfadiméthoxine, de la sulfaméthoxypyridazine, de la sulfaphénazole, qui avec des posologies faibles permettent d'obtenir : une sulfamidémie rapide, durable, un spectre anti-bactérien plus large et une toxicité moindre.

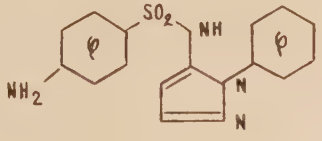
CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE

A. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Structure chimique

L'objet de cette thèse de Doctorat Vétérinaire est une sulfamide long-acting la **sulfaphénazole** dont la formule chimique développée permet de la définir plus précisément comme la **(para-amino-benzène sulfamido)** 5 **phényl** 1 **pyrazole.**



Synonymie

Sulfaphénazole — Eftolon — Orizul — Sulfaphénylpyrazole — 17922 Ciba.

Propriétés physiques

— *Caractères :*

- — Poudre blanche ou faiblement jaunâtre, cristalline et inodore;
- — légèrement soluble dans l'acétone, l'acide acétique cristallisable;
- — difficilement soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol; insoluble dans les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, pratiquement insoluble dans l'eau;
- — point de fusion : 178 à 183° C.

ESSAIS

D'abord le produit doit répondre aux caractères énoncés ci-dessus, mais en plus doit respecter certaines constantes chimiques que nous allons énoncer.

I. — Solubilités

a) Dans la lessive de soude normale. Deux grammes de sulfaphénazole sont dissous dans 50 ml de soude normale. La solution doit être claire, tout au plus faiblement jaunâtre et dépourvue de corps étrangers. Sa transmission à 440 mμ dans une cuve de 1 cm doit être d'au moins 85 p. 100 contre un blanc de soude Normale.

b) Solubilité dans l'acide chlorhydrique 3 N. Dissoudre 0,4 gramme de sulfaphénazole dans 50 ml d'acide chlorhydrique. La solution doit être claire. Tout au plus faiblement jaunâtre et dépourvue de corps étrangers. La transmission à 440 mμ dans une cuve de 1 cm contre un blanc d'acide chlorhydrique 3 N doit être de 88 p. 100 au minimum.

II. — Acidité libre

On met 1 gramme de sulfaphénazole en suspension dans 100 ml d'eau, on agite 10 minutes, on ajoute ensuite 2 gouttes de rouge de méthyle 1 p. 1 000 et on titre avec la soude décinormale, ceci jusqu'au virage au jaune. On ne doit pas utiliser plus de 0,3 ml de soude décinormale par gramme de sulfaphénazole.

III. — **Chlorures**

Il ne faut pas plus de 140 p. 1 000 dosé par la néphélométrie.

IV. — **Sulfates**

Pas plus de 400 p. 1 000 par la néphélométrie.

V. — **Arsenic**

Maximum 5 p. 1 000 (Méthode Cribier).

VI. — **Cendres sulfatées**

Pas plus de 0,1 p. 100.

VII. — **Métaux lourds**

Pas plus de 20 p. 1 000 (Méthode anhydride sulfureux).

DOSAGE

a) *Principe*

Dosage par le méthylate de sodium en milieu anhydre.

b) *Réactifs*

Méthylate de sodium

Environ 2,5 grammes de sodium fraîchement coupé, sont lavés dans le méthanol absolu puis dissous dans 125 ml de méthanol absolu en Erlen meyer pyrex (il est bon de ralentir la réaction en plongeant l'Erlen meyer dans un bain d'eau glacée). Lorsque la dissolution est terminée on ajoute 750 ml de benzène, le réactif doit être conservé en flacon pyrex à l'abri du gaz carbonique et de l'humidité. Cette solution a un titre voisin de la décinormale que l'on déterminera de la façon suivante :

Dissoudre 0,1221 g d'acide benzoïque dans 20 ml d'un mélan-

ge à parties égales de pyridine et d'éthanol. Ajouter 2 gouttes de solution de bleu de thymol 0,3 p. 100 et verser le méthylate de sodium jusqu'à virage au bleu clair, soit n millilitres utilisés. D'autre part faire un tube témoin avec 20 millilitres d'un mélange à parties égales de pyridine et de méthanol. Ajouter 2 gouttes de bleu de thymol et verser le méthylate de sodium jusqu'à obtenir la même coloration, soit n' ml utilisés — le titre sera :

$$t = \frac{\text{pesée exacte de l'acide benzoïque}}{(n - n') \times 0{,}1221}$$

c) *Protocole*

Dissoudre une prise d'essai p voisine de 0,6 à 0,7 gramme et exactement pesée dans 100 ml de diméthyl formamide.

Titrer en présence de bleu de thymol (solution à 0,3 p. 100) par une solution de méthylate de sodium de titre t voisin de la décinormale (R).

Soit n le nombre de centimètres cubes versés.

Teneur p. 100 du produit analysé :

$$\frac{n \times t \times 0{,}31435 \times 100}{p}$$

Cette teneur doit être comprise entre 95 et 105 p. 100.

IDENTIFICATION

Caractérisation par le spectre infrarouge.

Dans le nujol ou en pastilles de bromure de potassium.

Le spectre du produit doit être conforme au spectre de référence.

ESSAI D'INNOCUITÉ

Innocuité par voie orale à la dose de 60 mg/0,5 ml/20 g de souris. La suspension de (para amino benzène sulfonamido) 5 phényl 1 pyrazole, est réalisée dans une solution de carboxyméthyl cellulose à 1 p. 100 et homogénéisée par un appareil à dispersion.

CONSERVATION

Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Contrôle de la solution injectable

CARACTÈRES

Solution légèrement jaune dépourvue de fibres étrangères.

ESSAIS

— Déterminer le volume moyen des flacons. Il ne devra pas être inférieur à 98 ml et 245 ml.

— Mesurer le pH de la solution, il doit être compris entre 8,5 et 10,5.

— Déterminer la densité à 20° C, elle devra être de 1,105 + 0,05.

DOSAGE

Le titre en mg/ml déterminé par la méthode ci-dessous devra être égal à 250 mg + 5p. 100.

Réactifs

A préparer au moment de l'emploi.

1) Acide trichloracétique à 20 p. 100.

2) Solution de nitrate de potassium à 1 p. 1 000.

3) Solution alcaline de thymol.

Thymol	0,5 g
Soude normale	Q. S. P. 50 ml

Mode opératoire

On réalisera une dilution telle que la solution soit à 125 mg par millilitre dans l'eau. Prélever 10 ml de cette solution et la diluer dans Q. S. 100 ml avec de l'eau.

Faire la répartition suivante dans trois tubes à essais.

Tubes	I	II	III
Solution X	2 ml	3 ml	
Eau distillée	6 ml	5 ml	8 ml
Nitrite de potassium	1 ml	1 ml	1 ml
Acide trichloracétique	1 ml	1 ml	1 ml
Agiter par retournement			
Solution de thymol	5 ml	5 ml	5 ml

Une coloration rose se développe immédiatement.

Lire au spectrophotomètre à 480 mμ la densité optique en prenant comme blanc le tube numéro III.

Calculer sur une courbe étalon la concentration dans la solution et en déduire d'après les dilutions le titre du produit.

Courbe étalon :

Réaliser à partir d'un sulfaphénazole base, une solution à 10 mg/ml. Dissoudre le produit dans le minimum de soude normale. Faire des répartitions de 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ml.

Terminer l'opération comme précédemment et reporter les résultats sur une courbe.

Contrôle de la poudre orale

I. — Sachets de poudre orale

Formule unitaire

(Para-omino benzène sulfonamido) 5 phényl
1 pyrazole ..... 4 g

Fabrication

Répartir la p. amino benzène sulfonamido 5 phényl 1 pyrazole en sachets de 4 grammes et conditionner en boîte de 4 sachets et en boîte de 100 sachets.

Présentation

Boîte de 4 sachets dosés à 4 grammes de substance active.

Boîte de 100 sachets dosés à 4 grammes de substance active.

II. — **Contrôle des sachets**

Contrôle de mise sous forme

Déterminer le poids moyen de 20 sachets, il doit être égal à 4 grammes + 5 p. 100.

Caractères

La poudre contenue à l'intérieur des sachets doit être blanche ou faiblement jaunâtre, inodore.

Essais

Déterminer la teneur en eau de la poudre. Elle doit être inférieure à 1 p. 100.

Dosage

Multiplier le titre de la matière première (déterminé lors du contrôle de celle-ci) par le poids moyen des sachets.

La teneur en principe actif d'un sachet doit être égal à 4 grammes + 5 p. 100.

Identification

Par le spectre infrarouge, dans le nujol ou en pastilles de bromure de potassium. Le spectre obtenu doit être conforme au spectre de référence.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

I. — MÉTABOLISME

Nous allons envisager le métabolisme de la sulfaphénazole, cette étude sera scindée en quatre parties : d'abord détermination de la concentration sanguine, puis répartition tissulaire, élimination par l'urine et la bile et enfin degré d'acétylation.

Nous devons les renseignements, constatations, expériences, courbes qu'illustrent ce travail aux travaux de Neipp, W. Padowetz, W. Sackmann et J. Tripod (15-16) dont nous donnons les références dans la bibliographie. Il est à noter que ces travaux consistaient en une comparaison de six sulfamides sur le plan pharmacologique.

A) DÉTERMINATION DE LA CONCENTRATION SANGUINE

La sulfamidémie a été étudiée chez la souris par deux méthodes : l'une consistant à lui administrer une dose x qui donne un effet curatif déterminée, l'autre étant l'administration d'une dose connue sans se soucier de l'effet curatif. Les expériences ont été faites avec six sulfamides : deux dérivés du pyrazole (sulfaphénazole et sulfaméthylphénylpyrazole), deux dérivés de la pyridazine (sulfachlorpyridazine et sulfaméthoxypyridazine), et la sulfasomidine ainsi que le sulfisoxazol.

Ensuite nous verrons rapidement la sulfamidémie chez le lapin et le chien.

Chez la souris

a) Administration d'une dose x pour un effet curatif donné. On administre à des souris par voie orale des quantités connues de différents sulfamides, lesquelles doivent produire un effet curatif identique. La sulfachlorpyridazine, la sulfasomidine, et le sulfisoxazol réclament les doses les plus importantes (successivement 0,05 - 0,2 - 0,25 g/kg), leurs concentrations sanguines sont les plus élevées 10-13 mg p. 100, le maximum est atteint en moyenne en une heure mais la chute est rapide. Après 12 heures les concentrations sont réduites à 2 mg p. 100 (pas d'effet curatif), Par contre la sulfaméthoxypyridazine et la sulfaméthylphénylpyrazole et la sulfaphénazole agissent à des **doses faibles** (0,02 - 0,01 - 0,005 g/kg). La montée des courbes est lente, le maximum se situe vers trois heures après l'administration. La chute de la concentration sanguine est faible et très progressive surtout pour la sulfaméthylphénylpyrazole.

Ainsi on constate pour la sulfaphénazole qu'avec une dose

unique de 5 mg/kg administrée *per os* on atteint au maximum une concentration de 2,6 mg p. 100, suffisante pour une efficacité curative. Si à intervalles réguliers on administre d'autres doses grâce auxquelles on maintient une concentration par paliers alors les valeurs obtenues correspondent bien à celles trouvées lors de l'administration par voie hypodermique d'une quantité donnée de sulfaphénazole et qui procure une action curative de 50 p. 100 avec une concentration sanguine de 2 mg p. 100 (Meier).

Ce qui est fondamental pour juger la relation existant entre la concentration sanguine et l'effet curatif, c'est la durée d'action. R. Meier détermina ces relations, il prit pour mesure de l'efficacité absolue d'un produit, le produit arythmétique de la concentration sanguine et de la durée d'action; c'est-à-dire l'intégrale de la courbe de la concentration sanguine pendant une certaine durée (C. dt). Ce qui amène à la combinaison Sang - Concentration - Durée - Produit (B.K.Z.P.). On voit d'après les calculs que la sulfaphénazole présente un B.K.Z.P. de 73 c'est-à-dire supérieur à la sulfachlorpyridazine, sulfisoxazol, sulfaméthoxypyridazine.

D'après cette règle vue précédemment on constate que pour certaines spécialités une concentration sanguine relativement faible qu'on maintient pendant une durée assez longue peut conduire à une efficacité chimiothérapique équivalente à celle obtenue par une concentration élevée pendant un temps court (2 - 3 - 4 - 6).

b) Administration d'une dose unique de 0,1g/kg *per os*. A l'examen des résultats, on constate que la sulfaméthylphénylpyrazole détermine la concentration la plus forte et la plus durable, les autres tombent rapidement. La sulfaphénazole atteint des valeurs moins élevées que les dérivés de la pyridazine mais tombe progressivement de sorte que 48 heures après l'administration la concentration est encore supérieure à 1 mg p. 100. On constata lors d'administration fractionnée qu'avec des intervalles de 48 et même 96 heures on pouvait obtenir un effet curatif notable et ceci avec une dose de 0,01 g/kg, c'est-à-dire le dixième de la dose unique pour la démonstration de la concentration sanguine.

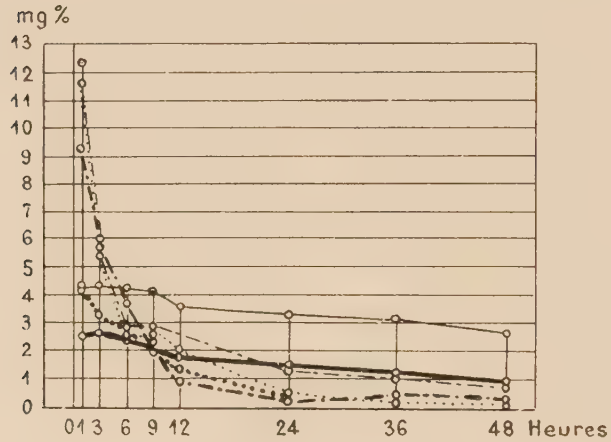
La sulfaphénazole donne le meilleur effet curatif à la concentration sanguine la plus basse.

On peut en déduire que déjà à la première dose une action est exercée sur l'agent infectieux sans toutefois être déterminante, un traitement ultérieur est nécessaire pour obtenir la guérison.

Si l'on tient compte uniquement de la valeur absolue de la concentration sanguine, alors la sulfaphénazole est nettement inférieure à son dérivé méthylé. Mais si l'on fait intervenir l'effet curatif, on constate alors l'effet inverse. Nous devons conclure

qu'il est impossible pour un biologiste d'ignorer les relations concentration sanguine - effet curatif.

	n	Doses g/kg.p.o.	BKZ (mg%/Heure)
—— Sulfaphénazole	10	0.008	73
—— Sulfaméthylphénylpyrazole	10	0.010	165
—.—.— Sulfachlorpyridazine	10	0.050	67
..... Sulfaméthoxypyridazine	10	0.020	46
—.—.— Sulfasomidine	10	0.200	100
..... Sulfisoxazole	5	0.250	64



Chez d'autres espèces

1) Administration *per os*

— *le chien :* la sulfaphénazole atteint un maximum de 7,5 mg p. 100 à la troisième heure, puis diminue lentement pour atteindre 1,5 mg p. 100 à la vingt-quatrième heure, 0,6 mg p. 100 à 36 h, 0,1 mg p. 100 à 48 h. Ici les concentrations les plus fortes et plus durables sont obtenues avec la sulfaméthylphénylpyrazole et la sulfaméthoxypyridazine (5);

— *le lapin :* la sulfaphénazole atteint un maximum de 7 mg p. 100

à la sixième heure puis diminue très lentement pour atteindre 1,4 mg p. 100 à la soixante-douzième heure;

— *l'homme :* courbe comparable à celle du chien.

2) Administration endoveineuse

On a injecté les formes sodiques des différents sulfamides déjà cités chez le lapin. On note que les courbes sont assez semblables, on observe une chute importante en une à deux heures à partir de leur maximum initial. Pour la sulfaphénazole en deux heures on passe de 50 mg p. 100 à 11 mg p. 100, puis c'est un plateau jusqu'à la douzième heure.

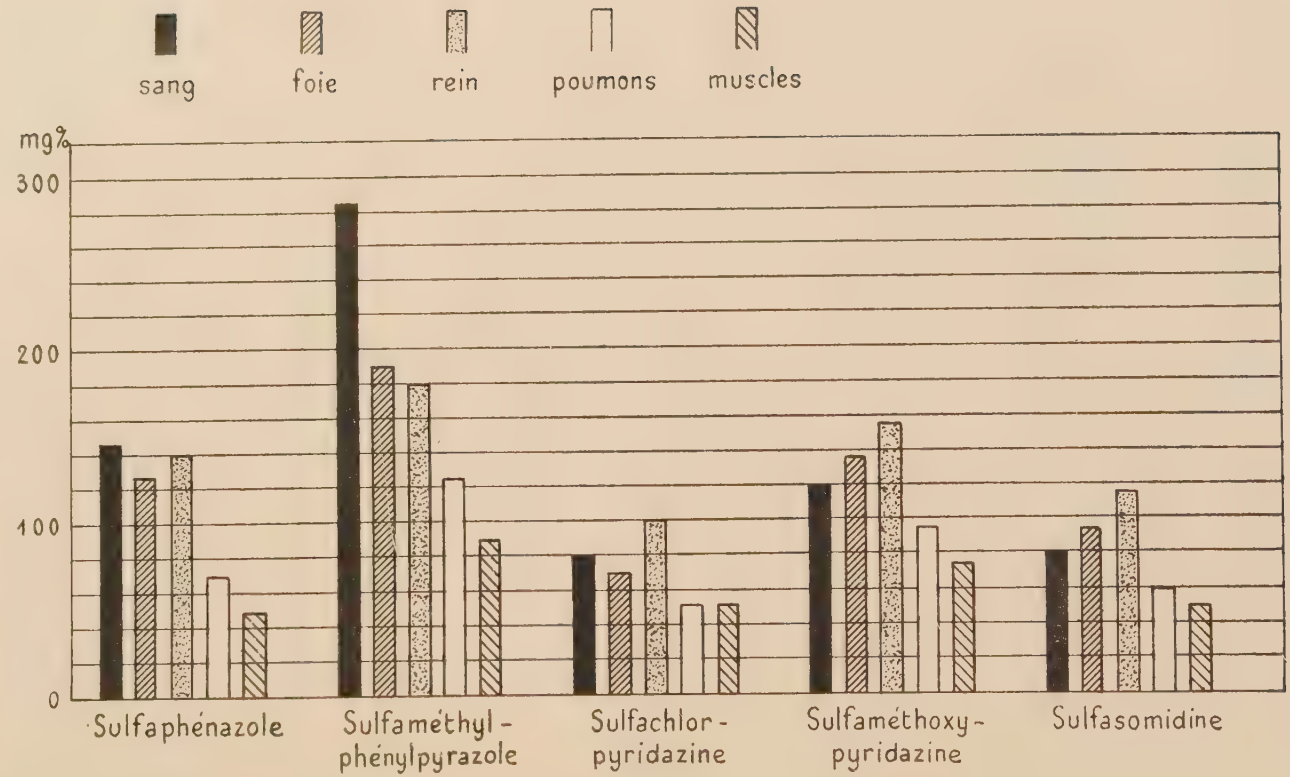
3) Administration hypodermique

On administre à des lapins par voie hypodermique des doses produisant une même efficacité curative. On constate que les valeurs maximales sont inférieures à celles trouvées lors d'injection endoveineuse. Que les deux dérivés du pyrazole ont une concentration sanguine qui tombe rapidement mais qu'ensuite elle se conserve longtemps à une valeur respectable. Ainsi la sulfaphénazole accuse encore 2 mg p. 100 après 72 heures. Tandis que les dérivés des pyridazines et la sulfasomidine ne sont plus mesurables après 24 heures. Donc mise en évidence du phénomène instantanté-retard.

Concentration dans le plasma et les érythrocytes

Lors de la détermination de la concentration sanguine d'un produit il faut, considérer la distribution entre le plasma et les érythrocytes. Pour illustrer ceci on calcula chez un chien, après administration d'une dose unitaire de 0,1 g/kg *per os* des différents sulfamides cités, les concentrations plasmatiques et érythrocytaires. On constata des différences considérables entre les sulfamides utilisés.

La sulfaphénazole était celui qui donnait de loin les valeurs les plus basses pour ce qui était des concentrations érythrocytaires tandis que son dérivé méthylé donnait les concentrations les plus fortes. Donc des valeurs très différentes de concentration sanguine peuvent être obtenues selon que les mesures sont faites sur le plasma ou le sang complet. On explique en partie la concentration élevée et durable de la sulfaméthylphénylpyrazole par son imprégnation rapide des érythrocytes, ce qui entraînerait également une élimination fortement retardée. De là le fait que de


sang
foie
rein
poumons
muscles
mg%
300
200
100
0
Sulfaphénazole
Sulfaméthyl-phénylpyrazole
Sulfachlor-pyridazine
Sulfaméthoxy-pyridazine
Sulfasomidine

fortes concentrations sanguines ne s'accompagnent pas nécessairement d'une bonne efficacité thérapeutique. Seule la quantité de sulfamide contenue dans le plasma est significative pour le transport dans les différents tissus, ainsi l'avantage de la sulfaphénazole qui se trouve presque uniquement dans le plasma.

B) CONCENTRATION DANS LES DIFFÉRENTS ORGANES

On détermine la concentration dans les différents organes en administrant *per os* une dose de 0,1 g/kg. La sulfaphénazole présente des écarts importants pour les diverses courbes des concentrations sanguines des différents organes.

Parmi les différents tissus soumis aux expériences il apparaît que le tissu musculaire à la concentration la plus basse, elle se situe à chaque fois considérablement au-dessous de celle du sang. Il en va de même pour les poumons. La concentration dans le foie et les reins est très semblable à celle du sang. De la même façon que pour la sulfamédémie si l'on fait le produit de la concentration et du temps (après 48 heures) pour chaque organe, on obtient des valeurs qui permettent une classification.

C) ÉLIMINATION DANS L'URINE ET DANS LA BILE

1) *Elimination urinaire*

On administre *per os* une dose de 0,1 g/kg à un chien. On constate que le sulfisoxazole et la sulfachlorpyridazine sont éliminées totalement en 48 heures. Que 80 p. 100 de la sulfasomidine est retrouvée dans le même temps, 70 p. 100 de la sulfaphénazole et 60 p. 100 de la sulfaméthroxypyridazine. Ces taux correspondent d'ailleurs aux taux de diminution des concentrations sanguines.

2) *Elimination biliaire*

Les expériences ont été pratiquées sur des lapins, on observe que excepté la sulfaméthylphénylpyrazole qui apparaît en concentration très élevée dans la bile, c'est surtout la sulfachlorpyridazine qui est éliminée par cette voie.

D) DEGRÉ D'ACÉTYLATION

Les sulfamides se déplacent dans l'organisme sous forme libre ou sous forme acétylée. En effet il s'agit de la fixation d'un groupement acétyl sur la fonction amine du sulfamide, ce qui confère des particularités de solubilité et d'activité à cette fraction acétylée par rapport à la forme libre. On détermine pour chaque sulfamide un degré d'acétylation (8-1).

Ce degré d'acétylation est d'abord variable selon les espèces, on sait que chez le chien il n'y a pas de formation de dérivé acétylé, de sorte que chez lui le sulfamide véhicule sous sa forme libre. A l'inverse le degré d'acétylation est très élevé chez le lapin sans que l'on puisse en déduire un comportement identique chez l'homme.

Le rapport entre la forme libre et la forme acétylée est différent selon que les expériences soient faites sur la souris ou le lapin. On constate chez le lapin que le degré d'acétylation de la sulfaphénazole va en augmentant avec la durée d'action : après une heure on a 14,2 p. 100, après 3 heures 18,8 p. 100 et après 6 heures 37,6 p. 100. Les essais chez la souris ont donné des degrés d'acétylation beaucoup plus faibles.

Lors de la comparaison de la solubilité dans l'eau de la forme libre et de la forme acétylée on a pu observer que pour l'ensemble des dérivés déjà cités la solubilité augmente avec une valeur croissante du pH. Pour la sulfaphénazole, dans un domaine acide, la solubilité du composé libre est quelque peu supérieure à celle de la forme acétylée, puis les courbes ont tendance à se confondre. A noter que pour le dérivé méthylé de la sulfaphénazole la forme acétylée est beaucoup plus soluble que la forme libre.

La sulfaphénazole comme les cinq dérivés utilisés est bien soluble en concentration normale urine pH, lorsqu'elle est utilisée à la dose de 0,1 g/kg de sorte qu'il n'y a pas de cristallisation de la forme libre ou acétylée.

II. — TOXICITÉ

A) Toxicité aiguë

D'après les valeurs rassemblées dans le tableau il ressort que la dose létale des différents dérivés utilisés sous leur forme sodique (administrée par voie endoveineuse au lapin) oscille entre 0,5 g et 2 g/kg. Pour la souris après administration orale les variations sont plus importantes : 5,5 à 50 g/kg. Ces doses sont bien supérieures à celles nécessaires pour un emploi thérapeutique.

Sulfamides	Sel de sodium		Composé libre
	Lapin I.V. DL_{100} g/kg	Souris I.V. DL_{50} g/kg	Souris p.o. DL_{50} g/kg
Sulfaphénazole	0,50	0,63	5,5
Sulfaméthylphénylpyrazole	0,70	0,77	12,5
Sulfachlorpyridazine	0,55	1,10	3,0
Sulfaméthoxypyridazine ..	1,50	0,90	10,0
Sulfasomidine	1,00	1,50	50,0
Sulfisoxazole	2,00	2,70	6,0

B) Toxicité chronique

Les observations faites lors d'administration chronique sont d'une grande signification. Dans une première expérience on prit des groupes de 10 rats auxquels on administra quotidiennement *per os* 1 g/kg de sulfaphénazole et ceci durant 28 jours. Aucun animal n'est mort pendant la durée de ce traitement; le poids des animaux de même que le poids des différents organes était identique à celui des animaux de contrôle, aucune modification sanguine qualitative et quantitative. L'histologie ne permit de constater aucune lésion pathologique sur les principaux organes et en particulier les reins.

Dans une autre expérience, des lapins reçurent quotidiennement pendant 12 jours une dose de 3 g/kg *per os*. La dissection ne révéla ni altérations macroscopiques ni altérations histologiques, et en particulier pas de cristallisation dans le petit canal biliaire.

En conclusion nous pouvons dire que la sulfaphénazole contrairement aux premiers sulfamides présente une toxicité nulle au dosage thérapeutique.

Conclusion

De cette étude pharmacologique nous pouvons en déduire que :

— la sulfaphénazole détermine le meilleur effet curatif à des doses très faibles;
— sa concentration est maxima une à trois heures après son administration orale;
— son élimination est lente;
— elle se trouve presque uniquement dans le plasma;
— l'imprégnation des différents organes est bonne surtout pour le foie et les reins;
— 70 p. 100 sont éliminés en 48 heures sous forme active;
— le degré d'acétylation augmente avec le temps;
— la toxicité aiguë est nulle aux doses thérapeutiques et que les administrations prolongées de quantités importantes n'ont pu déterminer des lésions macroscopiques et microscopiques.

III. — ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

La détermination de l'activité anti-bactérienne de la sulfaphénazole est le résultat d'un travail qui relate les essais expérimentaux comparés de quatre nouvelles sulfamides. Deux de ces quatre dérivés sont chacun de formule chimique proche : deux sont dérivés de la pyridazine, les deux autres du pyrazole; cependant les dérivés de ces deux familles se distinguent les uns des autres, dans les expériences sur les animaux, par des manifestations caractéristiques.

Les dérivés de la pyridazine sont la sulfachlopyridazine et la sulfaméthoxypyridazine; les dérivés du pyrazole sont : la sulfaphénylpyrazole (sulfaphénazole - orizul - eftolon) et la sulfaméthylphénylpyrazole.

Des comparaisons ont été faites également avec la sulfasomidine (elkosin) et la sulfisoxazole.

Le but de ces expériences était de trouver le produit qui procure, à la dose, la moindre, et à la plus faible concentration sanguine, le meilleur effet curatif. Il faut admettre que si l'on veut envisager un emploi thérapeutique chez l'homme et les animaux, il faut que les résultats des expériences soient favorables.

A) Essais *in vitro*

L'efficacité antimicrobienne *in vitro* d'un sulfamide se limite, comme on le sait, à un effet bactériostatique (Colebrook, Buttle, O'Meara, Woods, Kuhn) : elle sera influencée par les conditions expérimentales et par la sensibilité des microbes soumis à l'expérience. Pour cette raison, si l'on veut comparer différents produits pour leur action sur le développement microbien, il faut utiliser les mêmes méthodes pour tous, et les mêmes germes infectieux, sous une concentration identique (9).

Dans le tableau 1, que nous avons reproduit, les conditions énoncées ci-dessous ont été respectées pour les sulfamides utilisées. On a utilisé un bouillon glucosé comme milieu de culture, en vue de l'étude de la concentration limite anti-microbienne efficace pour une durée d'action de 24 heures.

Tableau I

	Gram +						Gram —		
	Staph. aur. Z 2070	*Strepto. Haemol.* 38	*Pneum.* Tv. 14 A T C C 6314	*Lysteria Monocyt.* Typ. IV 54153	*Lactobac. casei.* A T C C 7469	*B subst.* Z 2016	*E. Coli.* Z 2018	*Salm. Typh.* B 271	*Shig. somei.* B 291
Sulfaphénazole	7-10 – 6	1,5-10 – 7	7-10 – 6	3-10 – 7	1,25-10 – 3	7-10 – 6	7,5-10 – 5	1,5-10 – 5	7,5-10 – 5
Sulfaméthylphénylpyrazole ..	7-10 – 6	3-10 – 7	7-10 – 6	3-10 - 7	6-10 – 4	7-10 – 6	7,5-10 – 5	7,5-10 – 5	1,5-10 – 4
Sulfachlorpyrizadine	7-10 – 6	1,5-10 – 7	1,5-10 – 5	3-10 – 7	2,5-10 – 3	7-10 – 6	1,5 10 – 5	1,5-10 – 5	7-10 – 6
Sulfaméthoxypyrizadine	7-10 – 6	3-10 – 7	3-10 – 5	3-10 – 6	1,25-10 – 3	7-10 – 6	3-10 – 5	7-10 – 6	7-10 – 6
Sulfasomidine	1,5-10 – 5	1,5-10 – 6	3-10 – 5	1,5 10 – 5	6-10 – 4	7-10 – 6	7,5-10 – 5	7-10 – 6	3-10 – 5
Sulfisoxazole	7-10 – 6	7-10 – 7	7-10 – 6	7-10 – 7	6-10 – 4	7-10 – 6	3-10 – 5	7-10 – 6	1,5-10 – 5

En bouillon glucosé, examen après 24 heures.

Il ressort de l'expérience que l'activité des différents dérivés ne présente que de faibles variations. Tous les sulfamides essayés montrent une aussi grande efficacité contre les infections à Gram + que contre celles à Gram — c'est une différence importante avec les anciens sulfamides qui étaient surtout actifs sur les Gram +.

La sulfaphénazole, son dérivé méthylé et la sulfisoxazole possèdent surtout un puissant effet contre les pneumocoques. Remarquable est l'efficacité de tous les produits essayés contre le staphylocoque doré, quoique, en général, les affections à staphylocoques soient mal influencées « *in vivo* » par les sulfamides. On doit noter la haute sensibilité de l'*Escherichia coli* à la sulfachlorpyridazine, ceci concorde d'ailleurs avec les essais *in vivo*.

Quoique des conclusions tirées « *in vitro* » puissent difficilement s'appliquer entièrement « *in vivo* », ces conclusions ont cependant une importance pratique pour l'explication de la sensibilité ou de la résistance de variétés ou de germes microbiens déterminés, mis en contact avec des sulfamides. Il conviendra cependant de noter qu'une infection peut réclamer des sulfamides, malgré une inefficacité totale *in vitro*.

B) Essais *in vivo*

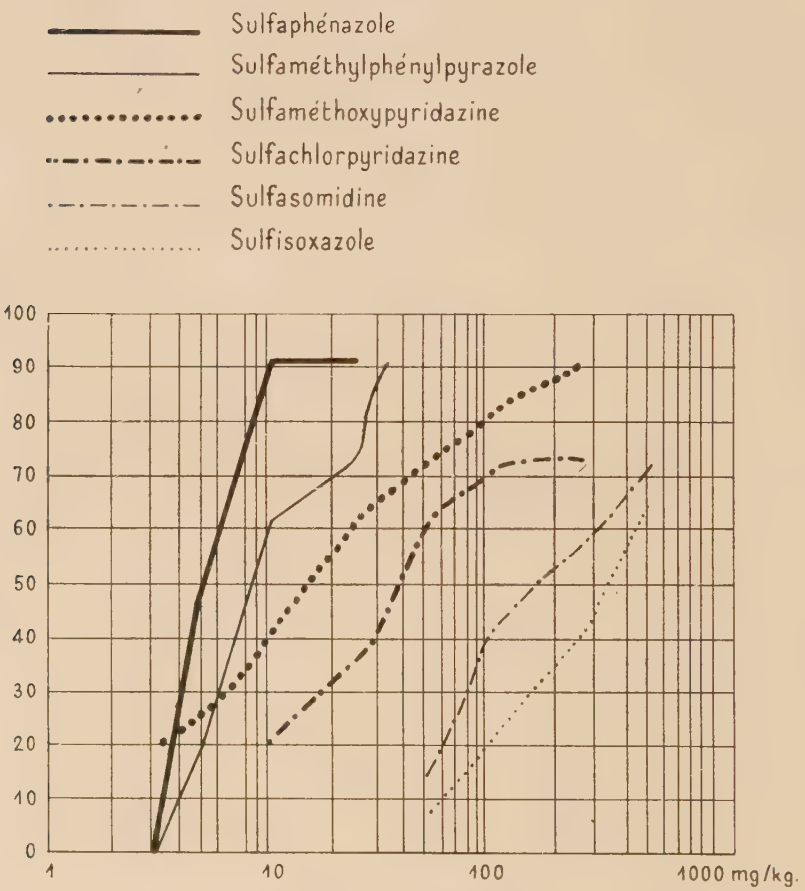
Seules les constatations faites sur des animaux atteints de maladies infectieuses, soit spontanément, soit après inoculation, permettent une appréciation décisive de la valeur thérapeutique pratique d'un dérivé sulfamidé. L'expérience pratique la plus importante est celle qui concerne la puissance curative, sur la souris soumise à une infection au streptocoque hémolytique (9). Dans cette expérience, les animaux reçoivent par voie péritonéale, une dose infectieuse de streptocoques hémolytiques 38 environ mille fois supérieure à la dose mortelle, et parallèlement, une dose quotidienne pendant six jours du produit expérimenté. Dix jours après le début de l'expérience, c'est-à-dire quatre jours après le dernier jour du traitement sulfamidé, on effectue le compte des animaux ayant survécu. Si l'on veut que l'expérience soit valable et que l'on puisse en tirer des conclusions valables sur la valeur thérapeutique du produit, il faut employer au minimum 7 animaux ou mieux 10, par dose de produit expérimenté.

Néanmoins, même dans ces conditions apparaissent encore beaucoup d'impondérables venant de la résistance individuelle des différents animaux soumis à l'expérience ou des variations dans la virulence des éléments infectieux, de telle sorte qu'il est indispensable de vérifier dans tous les cas le pourcentage de mortalité chez des animaux non traités.

En général, l'effet thérapeutique pourra être considéré comme optimum si le pourcentage de survivance se situe entre 80 p. 100 et 100 p. 100.

La valeur curative en fonction de la dose de sulfamide administrée sera traduite sous forme de courbe : il y a ainsi une courbe caractéristique pour chaque produit.

Tableau II



D'après ces courbes, ont est frappé qu'il existe, pour les deux dérivés du pyrazole : le sulfaphénazole et son dérivé méthylé, aux faibles doses, une courbe d'efficacité identique jusqu'à un effet curatif d'environ 90 p. 100. Les courbes pour les deux dérivés de la pyridazine (sulfachlorpyridazine et sulfaméthoxy-

pyridazine) montent plus faiblement 70 - 80 p. 100 et se déplacent vers la droite. Les courbes de la sulfasomidine et du sulfisoxazol atteignent 65 - 70 p. 100 et se situent bien à droite, font apparaître une dépendance évidente entre l'action curative et l'importance de la dose.

Ces expériences montrent que, contre les infections artificielles à streptocoques, le sulfaphénazole et son dérivé méthylé sont les plus puissants avec des doses beaucoup plus faibles, suivis d'assez loin par les deux dérivés de la pyridazine, dont le dérivé méthoxy est plus actif que le dérivé chloré.

Toutefois on n'a pas démontré une intensité d'efficacité aussi élevée dans toutes les infections à Gram +, que dans les infections à streptocoques.

Le staphylocoque doré ne peut être influencé, par les sulfamides expérimentés, qu'à des doses beaucoup plus élevées : pyrazol, pyridazine et leurs dérivés doivent être administrés quotidiennement *per os* à des doses de 250 à 500 mg/kg pour obtenir un effet curatif qui soit valable.

Dans les infections à pneumocoques du type VI et du type XIV, seuls la sulfaphénazole et la sulfaméthoxypyridazine donnent des résultats à des doses moyennes; la sulfachlorpyridazine n'arrête apparemment l'infection qu'en partie.

On vérifie ceci également dans les infections à *Listeria monocytogenes* où la sulfaphénazole et son dérivé méthylé ont une bonne efficacité ainsi que la sulfaméthoxypyridazine, tandis que la sulfachlorpyridazine donne des résultats nettement inférieurs (tableau III).

Tableau III

Sulfamides	Pneumocoques VI 6306 50 mg/kg p.o. p. 100	Pneumocoques XIV 6314 100 mg/kg p.o. p. 100	*Listeria Monocytogenes* IV 54153 100 mg/kg p.o. p. 100
Sulfaphénazole	50	50	100
Sulfaméthylphénylpyrazole	20	10	100
Sulfachlorpyridazine	50	10	30
Sulfaméthoxypyridazine ..	50	60	100
Sulfasomidine	10	10	60
Sulfisoxarole	10	10	20

Nombre de souris ayant survécu à des infections artificielles de pneumocoques et *Listeria monocytogenes*. Administrations quotidiennes *per os* des produits utilisés durant 6 jours. Interprétation des résultats 10 jours après le début du traitement.

Observations faites sur un nombre d'animaux supérieur à 10.

Par contre il est à noter que dans les infections à Gram —, les dérivés de la pyridazine sont supérieurs à ceux du pyrazole. Ceci a été mis en évidence pour les colibacilles.

Contre la *Pasteurella avicida,* ce sont surtout la sulfaméthoxypyridazine et le dérivé méthylé de la sulfaphénazole qui ont une bonne efficacité, ensuite vient la sulfaphénazole.

Ces exemples nous prouvent qu'il existe des différences sensibles entre ces divers sulfamides, quant à leur spectre d'efficacité, et c'est ce qui les différencie bien que leurs formules chimiques soient proches. Il faut remarquer que la sulfaphénazole est très active dans les infections à streptocoques et ce à des doses faibles, de même pour les pneumocoques et *Listeria monocytogenes;* les doses doivent être élevées pour le staphylocoque doré.

Quoique l'importance de ces observations soit certaine, il ne faut pas négliger que, dans chaque cas d'infections spontanées, les particularités de l'agent de l'infection ou de l'organisme atteint sont d'une grande importance dans la lutte contre l'infection et l'obtention d'un effet curatif.

C) *Durée d'efficacité*

La durée d'efficacité des sulfamides étudiées a été déterminée par les deux méthodes suivantes :

1) Traitement dit « à intervalles »

Immédiatement après avoir infecté les souris par une injection intrapéritonéale de streptocoque hémolytique 38, on administre *per os* une dose initiale du sulfamide étudié, et les doses suivantes à intervalles de 48, 72 ou 96 heures. On obtient un bon effet curatif avec la sulfaphénazole dans un délai de 48 heures aux doses de 5 mg/kg et de 72 à 96 heures aux doses de 10 mg/kg. Parmi les autres sulfamides il faut 30 à 100 mg/kg pour que la sulfaméthoxypyridazine donne un bon effet curatif en 48 heures. Les autres n'ont pas d'effets dans cette expérience ou alors à des doses très importantes.

2) Traitement par l' « administration unique » d'après Meier et L. Neipp (7).

On pratique une injection unique hypodermique à la dose de 0,5 g/kg et on poursuit l'infection des animaux à intervalles différents par injection intrapéritonéale de streptocoque hémolytique 38. Les animaux sont infectés 1, 2, ou 10 jours après l'injection hypodermique unique de sulfamide.

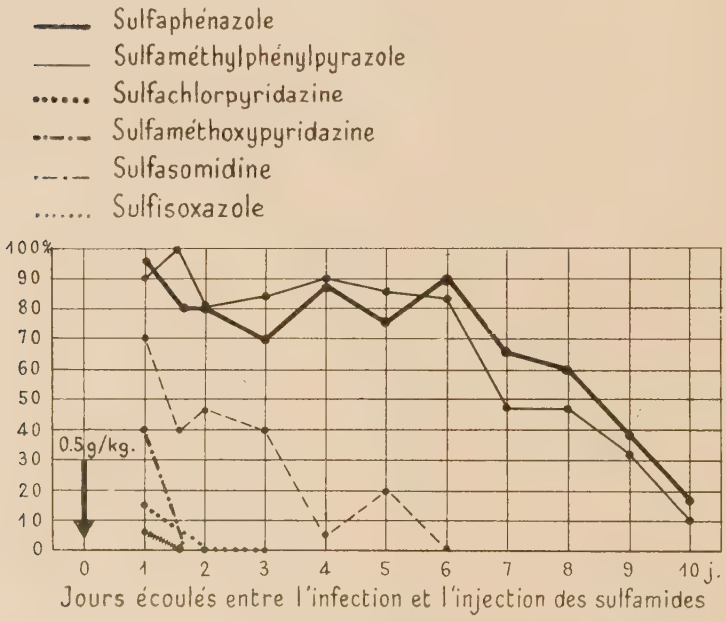
Tableau IV

	Taux de survie en p. 100												
	5 mg/kg toutes les			10 mg/kg toutes les			30 mg/kg toutes les			100 mg/kg toutes les			250 mg/kg toutes les
	48 h	72 h	96 h	48 h	72 h	96 h	48 h	72 h	96 h	48 h	72 h	96 h	48 h
Sulfaphénazole	70	30	30	100	70	57	80	50	60	65	65	80	—
Sulfaméthylphénylpyrazole	10	17	33	70	65	60	100	80	80	100	100	80	—
Sulfachlorpyrizadine	—	—	—	20	10	0	20	—	—	50	—	—	40
Sulfaméthoxypyrizadine ..	20	30	0	45	30	35	90	50	40	90	50	40	—
Sulfasomidine	—	—	—	—	—	—	0	—	—	0	—	—	0
Sulfisoxazole	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0

Administration *per os*.
Durée totale de l'expérimentation : 10 jours.
Nombre d'animaux par essais : 10-30.

Cette méthode est supérieure à la précédente car elle permet un jugement certain de la durée d'efficacité par obtention d'une concentration précise du produit dans l'organisme. Cette méthode fait apparaître la supériorité de la sulfaphénazole et de son dérivé méthylé, qui assurent encore une protection presque totale lorsque les animaux sont infectés par voie intrapéritonéale 6 jours après l'injection hypodermique du produit. On met magnifiquement en évidence l'effet retard. On doit remarquer ici nettement la faible efficacité des dérivés de la pyridazine, qui en dehors de la sulfaméthoxypyridazine sont complètement dépourvus d'effet retard, aux doses employées. Des essais effectués sur ces derniers produits, il ressort que la dose unique utilisée se résorbe en une journée, et que leur courte efficacité à la dose retenue, ne suffit déjà plus à obtenir une guérison après 24 heures. Alors que la sulfaphénazole à cette même dose, suffit encore 8 jours après l'injection, pour protéger plus de 60 p. 100 des animaux de l'infection (tableau V).

Tableau V



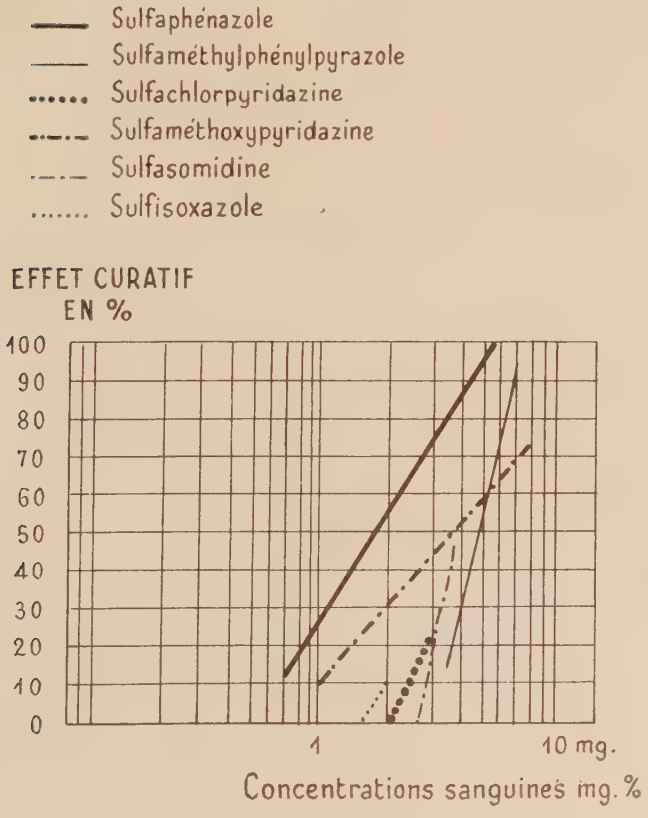
Ordonnée : pourcentage des animaux survivants;

Abscisse : nombre de jours où l'infection a suivi l'injection du produit.

Relation valeur curative — Concentration dans l'organisme

Pour connaître les causes de la plus ou moins bonne efficacité d'un produit, il est nécessaire d'essayer d'établir les relations entre la valeur curative et la concentration du produit dans l'organisme. Nous n'épiloguerons pas sur les variations des taux sanguins pour chaque sulfamide utilisée, ceci a déjà été relaté précédemment. Nous allons construire une courbe pour chaque produit, nous donnant l'efficacité curative dans l'infection a streptocoques chez la souris en fonction des taux sanguins résultants d'une injection unique d'une dose de 0,5 g/kg.

Tableau VI



Les courbes d'efficacité des doses reçues permettent une constatation importante à savoir que l'efficacité thérapeutique est fonction de la concentration sanguine. La sulfaphénazole et son dérivé méthylé, ainsi que la sulfaméthoxypyridazine montrent à l'intérieur de limites étroites, une amélioration de l'efficacité curative avec une concentration sanguine croissante et qu'un effet thérapeutique meilleur sera obtenu avec des concentrations auxquelles les autres dérivés n'assurent que peu ou pas de protection.

La sulfaphénazole atteint aux plus faibles concentrations sanguines, une efficacité curative qui n'est atteinte par les autres qu'avec des concentrations beaucoup plus élevées ou qui ne l'est pas.

IV. — INDICATIONS — PRÉSENTATIONS

POSOLOGIE — VOIES D'ADMINISTRATION — TOLÉRANCE

A) INDICATIONS PRINCIPALES

En principe, et de par le mode d'action des sulfamides, la sulfaphénazole est active contre tous les germes qui utilisent la vitamine H' dans leur métabolisme.

Nous savons de par les expériences *in vivo* et *in vitro* que la sulfaphénazole est active sur :

— les cocci à Gram + : staphylocoques (même le staphylocoque doré), pneumocoques, streptocoques, listeria monocytogènes;

— les cocci à Gram — : méningocoques, gonocoques;

— un certain nombre de bacilles : les colibacilles notamment;

— les anaérobies des gangrènes gazeuses.

D'ailleurs à l'heure actuelle, chacun des dérivés que nous avons sélectionné dans notre arsenal anti-bactérien s'est attribué soit par les particularités de son métabolisme soit par sa spécificité d'action, un domaine bien défini de la sulfamidothérapie. Ainsi sulfanilamide vis-à-vis des streptocoques hémolytiques, la sulfadimerazine vis-à-vis des *salmonella*-pasteurelles-pneumocoques; la sulfathiazole vis-à-vis des colibacilles; et la sulfaguanidine

dans les affections intestinales; sulfaquinoxoline et sulfadiméra-zine contre les coccidies des volailles. On doit noter que la sulfa-phénazole est surtout très active contre les pneumocoques, sta-phylocoques et streptocoques.

Basé sur ces connaissances on a pu déduire les indications principales par espèces.

Chez le cheval :

Gourme, lymphangite, affections grippales, funiculites de castration.

Chez les bovins :

Septicémie des jeunes, infections respiratoires et digestives. Pasteurellose, complications de la bronchite vermineuse, infec-tions génito-urinaires, panaris interdigité.

Chez le porc :

Pneumo-entérite, pneumonie de porcherie, infections génito-urinaires.

Chez les carnivores :

Dans toutes les infections d'origine bactérienne.

B) **PRÉSENTATIONS**

Forme parentérale

a) Flacon de 100 ml dosé à 250 mg par ml.

b) Flacon de 250 ml dosé à 250 mg par ml.

Forme orale

a) Boîtes de 4 sachets dosés à 4 g de substance active.

b) Boîtes de 100 sachets dosés à 4 g de substance active.

C) POSOLOGIE

Nous avons déjà relaté que la très grande activité antibactérienne de la sulfaphénazole permet d'utiliser ce produit à des doses faibles par rapport aux autres sulfamides. La dose à utiliser en général est le quart ou le cinquième des doses habituelles ce qui représente un avantage considérable par rapport aux autres et donne ainsi une maniabilité beaucoup plus importante.

La persistance de la sulfaphénazole dans le sang et les tissus permet d'administrer une dose initiale dite « d'attaque », le premier jour et de diminuer aproximativement la dose de moitié les jours suivants afin de maintenir la concentration sanguine à un niveau thérapeutique. L'administration de la dose d'attaque se fera généralement par la voie parentérale, le traitement d'entretien les jours suivants se fera par la voie parentérale ou orale. On a pu lors de l'expérimentation clinique vérifier ces faits.

Néanmoins la posologie indiquée dans le tableau suivant est une posologie moyenne qui pourra être modifiée selon la gravité de l'infection.

I. — *Posologie de la forme injectable* (250 mg/ml)

Espèces	Doses d'attaque	Doses d'entretien	Modes d'injection
Chevaux - Bovins :			
poulains, veaux 50-150 kg	10 à 25 ml	7 à 15 ml	N - IM - SC
adultes :			
400 à 600 kg	40 à 60 ml	25 à 35 ml	IV - SC - IM
600 à 800 kg	60 à 70 ml	35 à 40 ml	
Porcs :			
20 à 80 kg	1 à 5 ml	1 à 3 ml	SC - IM
porcelets	5 à 15 ml	3 à 10 ml	SC - IM
porcs adultes	15 à 40 ml	10 à 25 ml	SC - IM
Ovins - Caprins :			
jeunes	3 à 5 ml	2 à 3 ml	SC - IM
adultes	10 à 15 ml	5 à 10 ml	SC - IM
Carnivores :			
jeunes	1 à 5 ml	1 à 3 ml	N - IM - SC
adultes	5 à 10 ml	3 à 7 ml	

II. — *Forme orale (sachets de 4 g de produit actif)*

Espèces	Doses d'attaque	Doses d'entretien
Chevaux - Bovins :		
poulains - veaux 50 à 150 kg	1 à 2 sachets	1/2 à 1 sachet
adultes : 400 à 600 kg	3 à 4 sachets	2 à 3 sachets
600 à 800 kg	4 à 6 sachets	2 à 3 sachets
Porcs :		
porcs d'élevage 20 à 80 g ..	1/4 à 1 sachet	1/8 à 1/2 sachet
porcs adultes	1 à 2 sachets	1/2 à 1 sachet
Moutons - Chèvres :		
agneaux - chevreaux	1/4 à 1/2 sachet	1/8 à 1/4 de sachet
adultes	1/2 à 1 sachet	1/4 à 1/2 sachet
Carnivores :		
jeunes	1/4 de sachet	1/8 à 1/4 de sachet
adultes 20 à 50 kg	1/4 à 1/2 sachet	1/4 à 1/2 achet

D) MODE D'UTILISATION

En dehors des particularités adjointes à la sulfaphénazole lors de son utilisation, il est néanmoins bon de rappeler les règles d'une thérapeutique efficace et prudente sans lesquelles toute expérimentation clinique aurait perdu sa valeur.

a) l'intervention doit être précoce, pour que l'on ne se trouve pas en présence d'un nombre trop important de germes et de plus qui sont les anti-sulfamides les plus redoutables, et afin de faciliter également la défense organique;

b) l'intervention doit se faire d'emblée à dose massive afin d'obtenir rapidement une sulfamidémie donnant un effet curatif optimum;

c) il faut une intervention soutenue afin que la bactériostase donne tout le temps aux défenses organiques d'accomplir leur action bactéricide. On donne un minimum de traitement de trois

jour. Néanmoins dans le cas d'inefficacité de la première attaque, on pensera que le germe est insensible à cette sulfamide, mais afin d'éviter des méprises il ne faut pas arrêter le traitement immédiatement;

d) on a intérêt à associer, vaccin, sérums, colloïdothérapie. On recommande l'iode dans les affections purulentes et nécrotiques;

e) enfin on prendra garde à la toxicité des sulfamides pour le rein, aussi on associera des diurétiques et une boisson abondante.

E) TOLÉRANCE CLINIQUE

I. — Tolérance générale

En général pour les espèces équine, bovine, porcine, canine nous n'avons jamais noté d'incidents, une seule fois un cheval présenta un grand abattement à la suite de la première injection. On doit noter que les deux chats traités sont morts deux heures après la seconde injection d'un œdème aigu du poumon, nous n'avons pu éclaircir le phénomène. Il semble que ce soit une intolérance médicamenteuse mais à savoir s'il faut mettre en cause le produit ou la posologie? Il aurait fallu avoir d'autres animaux afin de déterminer les causes avec certitude.

II. — Tolérance locale

Le produit est très bien toléré en injection endoveineuse, intramusculaire, hypodermique chez le cheval, bovin, porcin.

La voie endoveineuse est bien tolérée chez le chien, par contre la voie intramusculaire est très douloureuse, un peu moins la voie hypodermique.

Le chat supporte mieux l'injection intramusculaire, l'injection hypodermique est un peu douloureuse.

Dans toutes les espèces la forme orale est bien acceptée, parfois quelques difficultés avec le chien.

F) VOIES D'ADMINISTRATION

Endoveineuse : facile dans toutes les espèces.

Intramusculaire : non recommandée chez les carnivores à cause des réactions douloureuses.

Hypodermique : chez les carnivores il est conseillé de pratiquer cette injection en deux temps. On injecte d'abord une quantité voisine de 10 ml de sérum glucosé isotonique, puis on laisse l'aiguille en place et on injecte dans le dépôt formé la quantité de sulfaphénazole désirée.

Orale : pour les équins, bovins, porcins on mélange dans leurs aliments. Chez les carnivores on est amené parfois à dissoudre la poudre dans un peu d'eau sucrée, que l'animal ingère alors volontiers; ceci évite en outre les broncho-pneumonies par corps étranger.

Conclusions

L'expérimentation clinique que nous avons faite s'accorde parfaitement avec les autres auteurs pour démontrer la faible toxicité et l'excellente tolérance en général. Mais ces expérimentations ont permis de mettre au point une méthode d'injection non douloureuse chez les carnivores et de s'apercevoir que le produit semble mal toléré, aux posologies ordinaires, par le chat.

Dans les autres espèces le produit s'est fait remarquer par sa maniabilité extrême à savoir : faible volume à injecter et tolérance excellente. En ce sens on peut dire que la sulfaphénazole représente un progrès considérable par rapport aux sulfamides utilisés jusqu'ici dans notre médecine vétérinaire.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

A) OBSERVATIONS CLINIQUES

1) AFFECTIONS DES VOIES SUPÉRIEURES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

OBSERVATION I

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, 7 ans, alezan, mâle entier, 650 kg.

Propriétaire : M. D..., à Lisle-Jourdain.

Commémoratifs : Entré le 5 janvier 1963 afin de subir la castration.

Diagnostic : Angine gourmeuse.

7 *janvier* 1963 : L'animal a refusé l'avoine ce matin. Il est abattu, tête tendue sur l'encolure. On remarque un jetage séreux très important, une toux légère sans rappel, pas de sensibilité laryngée à

la palpation-pression. Réaction hypertrophique du ganglion sous-maxillaire droit.

Température : 37° 5 C.

On administre 60 ml de sulfaphénazole par la voie endoveineuse. Prise de température vingt minutes après l'injection : pas de modification. Auscultation cardiaque ne donne pas de variation également. On effectue les mêmes observations une heure après l'injection.

8 *janvier* 1963 : On note toujours de l'abattement, anorexie, le jetage est devenu séro-muqueux, la toux est identique.

Température : 37° 5 C.

On administre 40 ml de sulfaphénazole par voie endoveineuse.

9 *janvier* 1963 : Anorexie, abattement, mais le jetage a diminué, la toux est moins fréquente d'après le garde d'écurie. La réaction ganglionnaire est toujours présente.

Température : 37° 6 C.

Même traitement.

10 *janvier* 1963 : Amélioration : l'animal reprend de l'appétit, le jetage a disparu, la toux se fait très rare.

Température : 37° 6 C.

Même traitement.

11 *janvier* 1963 : Ce matin, le cheval a perdu son faciès triste, l'appétit est redevenu sensiblement normal, la toux a sensiblement disparu, on note encore une petite réaction ganglionnaire à la palpation de la région laryngée.

Considérant l'animal guéri, on cesse tout traitement.

OBSERVATION II

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Jument, 4 ans, baie, Anglo-Normand.

Propriétaire : M. G..., Beaumont-de-Lomagne (Gers).

Commémoratifs : Hospitalisé le 5 novembre 1962 suite d'un traumatisme sur le jarret postérieur droit qui produisit un vessigon articulaire. Le traitement institué était à base de corticoïdes, pointes de feu.

Diagnostic : Angine gourmeuse.

13 *novembre* 1962 : La jument est abattue, son appétit a fortement diminué, la respiration est difficile. Jetage séreux bilatéral. A la palpation-pression on met en évidence une sensibilité laryngée qui provoque une toux, forte, sonore, sans rappel.

Température : 38°2 C.

On pratique l'injection d'une dose d'attaque de 60 ml de sulfaphénazole par voie endoveineuse. On institue des soins hygiéniques et l'on fait une friction sinapisée sur la région de la gorge. On applique de la vaseline goménolée sur le pourtour des naseaux. On fait une prise de température vingt minutes après l'injection t = 38°1 C, on ne note ni signes congestifs et nerveux. On fait également une prise de température six heures après, on a t = 38°2 C. Donc le sulfaphénazole n'agit pas par choc. Néanmoins, il est à remarquer que l'animal a été abattu pendant la journée.

14 *novembre* 1962 : Abattement, état général identique. t = 38° C. On injecte par voie endoveineuse une dose d'entretien de 40 ml de sulfaphénazole.

15 *novembre* 1962 : La respiration est plus aisée. Le jetage a disparu. t = 38° C.

Même traitement.

16 *novembre* 1962 : L'animal se porte beaucoup mieux, il s'est remis à manger son avoine, la sensibilité laryngée et la toux ont disparu. M. le Professeur Puget considérant la jument guérie, suspend le traitement.

OBSERVATION III

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, 4 ans, péchard, mâle entier, 680 kg.

Propriétaire : M. D..., Lisle-Jourdain (Gers).

Commémoratifs : Entré le 5 janvier 1963 pour subir une castration de convenance.

Diagnostic : Angine et laryngite gourmeuse.

7 *janvier* 1963 : De même que son congénère, il présente de l'anorexie, un jetage séreux, sensibilité laryngée à la palpation-pression qui déclenche une toux fréquente, forte, sonore, sans rappel. Présence d'une réaction ganglionnaire bilatérale au niveau du larynx.

Température t = 38°4 C.

Injection par voie endoveineuse de 60 ml de sulfaphénazole. Vaseline goménolée au pourtour des naseaux.

10 grammes de kermès *per os*.

8 *janvier* 1963 : Anorexie, le jetage a diminué ainsi que la toux. t = 38°3 C.

Même traitement.

9 *janvier* 1963 : Disparition du jetage, la toux est rare. L'animal recommence à s'alimenter. On continue le même traitement. t = 37°8 C.

10 *janvier* 1963 : L'appétit est redevenu normal. La sensibilité laryngée a disparu, on ne peut plus provoquer la toux par la pression des cartilages thyroïdes. Les ganglions sous-maxillaires ont repris leur volume normal. t = 37°7 C.

Considérant l'animal guéri, on arrête le traitement.

OBSERVATION IV

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chien, croisé griffon, 10 ans.

Propriétaire : M .S..., 150, rue Achille-Valdieu, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : L'animal tousse depuis trois jours.

Diagnostic : Laryngite.

9 *novembre* 1962 : L'animal est abattu, tête tendue sur l'encolure, œil mi-clos. Il présente des accès de toux, une toux sèche, rude, sans rappel, douloureuse. On met en évidence une forte sensibilité laryngée à la palpation-pression de cet organe. Température : 39°3 C.

On prescrit une friction sinapisée sur la gorge, plusieurs fumigations par jour. On pratique une injection sous-cutanée de 10 ml de sulfaphénazole (l'injection se révèle douloureuse).

10 *novembre* 1962 : Le chien est toujours abattu, le caractère de la toux est identique. t = 39°3 C. On injecte 8 ml de sulfaphénazole en sous-cutané.

11 *novembre* 1962 : Les hôpitaux étant fermés, le propriétaire n'est pas venu, mais néanmoins il a pris la température (t = 38°9 C) et a noté une amélioration.

12 *novembre* 1962 : La toux est plus grasse, moins fréquente, la sensibilité laryngée a fortement diminué. L'animal a repris de l'appétit. t = 38°7 C.

On continue le même traitement.

13 *novembre* 1962 : Bon appétit, toux grasse et rare. Température : 38°7 C. Considérant l'animal guéri, on arrête le traitement au sulfaphénazole.

OBSERVATION V

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chatte, race européenne, 3 ans, pie noir.

Propriétaire : Inconnu.

Commémoratifs : Ne mange pas, tousse.

Diagnostic : Laryngo-trachéo-bronchite.

4 *décembre* 1962 : Abattement, anorexie, l'animal est ramassé sur lui-même. Respiration dyspnéique. A la palpation-pression du larynx, on provoque une toux forte, sonore, sans rappel. Il n'y a pas de jetage mais par contre, une réaction ganglionnaire sous-glossienne. A l'auscultation, nous percevons des râles crépitants inspiratoires et sous-crépitants expiratoires. La température est de : 39°3 C.

On effectue une injection hypodermique de 5 ml de sulfaphénazole, celle-ci est bien tolérée, pas de réactions de défense comme chez le chien. On fait également deux fumigations avec des feuilles d'eucalyptus ainsi qu'une friction sinapisée sur les parois costales.

5 *décembre* 1962 : L'animal va mieux, il est moins abattu qu'hier, mais se refuse toujours à s'alimenter, on a toujours la sensibilité laryngée, t = 38° C. On effectue une injection hypodermique de 3 ml de sulfaphénazole, l'injection est faite vers 10 h 30, l'animal est trouvé mort à 13 h par le gardien du chenil, la mort a donc eu lieu entre 1 h 30 et 2 h 30 après l'injection.

6 *décembre* 1962 : Il est procédé à l'autopsie de l'animal en présence de M. le Professeur Lombard, qui note des lésions de congestion hypostatique, des lésions emphysémateuses sur les poumons. On peut évidemment émettre l'hypothèse d'une allergie médicamenteuse mais ceci reste à prouver. Aucune lésion rénale.

OBSERVATION VI

Clientèle de M. le Docteur Vétérinaire Sentenac.

Sujet : Chien, 2 ans, Beauceron, mâle, noir et feu.

Commémoratifs : Tousse depuis trois jours.

Diagnostic : Angine.

Propriétaire : M. F..., Longages (H.-G.).

20 *avril* 1963 : Depuis deux jours, l'animal a perdu l'appétit, il présente une toux forte, intermittente, que l'on peut déclencher à la palpation-pression du larynx. Sensibilité laryngée. Réaction ganglionnaire sous-glossienne bilatérale, à l'ouverture de la gueule, on voit des amygdales hypertrophiées et congestionnées.

Température : 39° 2 C.

On prescrit un badigeonnage de la gorge avec un collutoire au bleu de Méthylène. On procède à une injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole.

21 *avril* 1963 : Etat stationnaire. Température : 39° C. Injection hypodermique de 6 ml de sulfaphénazole.

22 *avril* 1963 : On note une amélioration, l'animal a mangé un peu; il est moins abattu. Diminution de la sensibilité laryngée, t = 38° 3 C. Même traitement.

23 *avril* 1963 : L'animal est en voie de guérison, bon appétit, la toux a disparu, température : 38° 4 C. On effectue une dernière injection et dispense le propriétaire de revenir si l'amélioration continue. Il nous a été donné de savoir que l'animal fut complètement guéri.

OBSERVATION VII

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chienne, 2 ans, Epagneul breton.

Propriétaire : M. V..., rue du Taur, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Depuis deux jours, la chienne ne mange pas, elle tousse : la propriétaire pense que l'animal a mangé un os de poulet qui est resté au niveau du pharynx.

Diagnostic : Angine.

12 *février* 1963 : L'animal est abattu, anorexie, adynamie. On note une réaction de défense à la palpation de la région laryngée. On ouvre la gueule afin de vérifier s'il n'y a pas de corps étranger, on aperçoit deux amygdales tuméfiées, fortement congestionnées. On fait pratiquer une radiographie de contrôle de la région laryngo-pharyngienne : le résultat est négatif. De plus l'animal présente une toux sèche, rude, intermittente, t = 39° 2 C. On prescrit un collutoire au bleu de Méthylène et l'on fait une injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole.

13 *février* 1963 : Anorexie persistante, mais la température a baissé, t = 38° 7 C. On injecte par voie hypodermique 6 ml de sulfaphénazole.

14 *février* 1963 : L'animal est plus gai, il s'est légèrement alimenté avec des liquides, la sensibilité laryngée est moins importante, la température est devenue normale t = 38°4 C.
Même traitement.

15 *février* 1963 : Amélioration nette, l'animal s'est correctement alimenté. On continue le traitement.

16 *février* 1963 : L'amélioration clinique se poursuit. On cesse le traitement.

OBSERVATION VIII

Centre de Traitement C.I.S.B.V.A.

Sujet : Chien, 4 ans, mâle, Berger allemand, Teri L. 399, jaune et noir.

Propriétaire : 24e Groupe Vétérinaire, Suippes (Marne).

Commémoratifs : Jetage depuis deux jours.

Diagnostic : Rhinite catarrhale. — Conjonctivite.

13 *avril* 1964 : Le chien est en bon état mais il présente depuis deux jours un coryza avec jetage bilatéral qui gêne la respiration et provoque des ébrouements. Bon appétit. Température normale : 38°4 C.
On effectue une injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole et l'on met dans les narines une pommade à base d'essence de Niaouli.

14 *avril* 1964, 15 *avril* 1964, 16 *avril* 1964 : On pratique le même traitement mais avec 6 ml de sulfaphénaziole, la guérison totale est obtenue après ces quatre jours.

OBSERVATION IX

Centre de Traitement du C.I.S.B.V.A.

Sujet : Chien, 5 ans, Berger allemand, Trialf K. 608, noir et jaune.

Propriétaire : Peloton Cynophile C.I.S.B.V.A.

Commémoratifs : Inappétence, toux, mauvais état général.

Diagnostic : Laryngo-trachéite.

11 *avril* 1964 : Abattement. Depuis deux jours, l'animal mange peu, il est paresseux au travail. La palpation-pression de la région laryngée provoque des quintes de toux : une toux sèche, rauque, douloureuse, pénible, sans rappel, qui fait tendre la tête sur l'encolure.

La température est de 39° 8 C.

On pratique une injection hypodermique de 10 ml de sulfaphénazole.

12 *avril* 1964 : Un peu moins abattu, même sensibilité laryngée qui provoque la toux, injection hypodermique de 7 ml de sulfaphénazole.

13 *avril* 1964 : Meilleur appétit, plus gai, les quintes de toux sont plus rares, mais toujours sensibilité laryngée, t = 38° C.

Même traitement.

14 *avril* 1964 : L'amélioration se poursuit, t = 38° 8 C, même traitement.

15 *avril* 1964 : L'animal ne tousse plus et a repris un habitus normal, on considère l'animal guéri. A la pression de la région laryngée, on ne sait plus provoquer la toux. On cesse le traitement.

II) AFFECTIONS PULMONAIRES

OBSERVATION X

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chienne, 7,5 mois, femelle, Berger allemand, noir et jaune.

Propriétaire : Mme C..., boulevard Lascrosse, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Abattement et toux depuis quatre jours.

Diagnostic : Bronchite.

29 *novembre* 1962 : L'animal est malade depuis quatre jours, abattement, anorexie-adynamie déshydratation. On note une toux quinteuse, avortée, douloureuse. A l'auscultation, on perçoit une dyspnée expiratoire, une respiration rude, des râles sous-crépitants expiratoires témoignant l'existence d'une bronchite capillaire. La percussion ne révèle aucune matité mais déclenche irrégulièrement la toux.

Température : 39° 2 C.

L'analyse d'urine ne révèle que la présence d'indican en relation avec l'hyperthermie.

On pratique une injection intramusculaire de 10 ml de sulfaphénazole dans la fesse. L'injection se révèle extrêmement douloureuse et provoque la claudication du membre postérieur droit. On injecte également 100 ml de sérum glucosé et 1 gramme de vitamine C par la voie hypodermique. On prescrit également une friction sinapisée sur les parois costales avec de la farine de moutarde.

30 *novembre* 1962 : La chienne est plus gaie, la température a légèrement baissé : 39° 5 C, elle s'est un peu alimentée avec du lait. On exécute le même traitement par voie hypodermique avec 8 ml de sulfaphénazole, néanmoins l'animal se gratte et mordille le lieu d'injection.

1[er] *décembre* 1962 : Nette amélioration, l'appétit se retrouve peu à peu. Les accès de toux sont rares et celle-ci est plus grasse, rétrocession des signes pulmonaires. Température : 38° C. Même traitement.

2 *décembre* 1962 : L'amélioration se confirme de plus en plus. Appétit normal. Le propriétaire a ramené de l'urine, son analyse indique la disparition de l'indican et l'absence d'albumine.

Température : 38° 3 C. Même traitement.

3 *décembre* 1962 : La guérison semble acquise car on a bon appétit, disparition des râles et de la toux, température : 38° 3 C. On fait une dernière injection de sulfaphénazole.

OBSERVATION XI

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chien, 2 ans, mâle, Courant ariégeois.

Propriétaire : M. G..., place Victor-Hugo, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Difficulté respiratoire depuis cinq jours.

Diagnostic : Bronchite.

30 *novembre* 1962 : A l'inspection, l'animal présente une dyspnée inspiratoire importante, une respiration pompante; une toux sèche, quinteuse, forte, sonore, sans rappel. A l'auscultation, on perçoit des râles crépitants et sous-crépitants. Anorexie. Adynamie.

Température : 39° 6 C.

On effectue une injection hypodermique de 10 ml de sulfaphénazole, on prescrit également une friction sinapisée sur les parois costales.

1[er] *décembre* 1962 : Le chien est plus gai, il tousse moins et la toux est plus grasse, émétisante. Température : 39° 5 C. On injecte 8 ml de sulfaphénazole.

2 *décembre* 1962 : Amélioration, le chien accepte la nourriture en petites quantités. La toux est rare, grasse. Même traitement.

3 *décembre* 1962 : L'état général s'est nettement amélioré, la toux a disparu et à l'auscultation on ne perçoit aucun râle. L'appétit est redevenu normal. On pratique une dernière injection de 8 ml de sulfaphénazole.

A la suite d'imprudence du propriétaire lors d'une chasse, le chien fit une rechute de bronchite que l'on a pu juguler aisément par un traitement au sulfaphénazole par voie hypodermique : successivement 10 ml, 10 ml, 8 ml et 8 ml.

OBSERVATION XII

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Poulain, 7 mois, mâle, demi-sang, marron.

Propriétaire : Centre Equestre du Mas d'Azil, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Mis en contact avec des animaux gourmeux, il contracta une angine gourmeuse et arriva aux hôpitaux avec deux abcès l'un au poitrail, l'autre sous-parotidien. Puis arrivent des complications pulmonaires jugulées par la pénicilline-streptomycine. Le poulain fait une rechute, on traite sans résultat à la pénicilline-streptomycine .

Diagnostic : Bronchite compliquant une gourme.

29 *novembre* 1962 : L'animal est abattu, le poil piqué, maigre, anorexie. La respiration est discordante, dyspnée inspiratoire. A l'auscultation, on entend des râles crépitants inspiratoires, la respiration est rude. Il n'y a pas signe d'apparition de nouveaux abcès. Température : 39°4 C.

On effectue une injection intramusculaire à l'encolure de 30 ml de sulfaphénazole. L'injection est bien tolérée, pas de mouvements défensifs de l'animal. On donne de l'eau arsenicale ainsi que 5 grammes de kermès *per os*. On fait un prélèvement aseptique de pus au niveau des abcès afin d'isoler les germes.

30 *novembre* 1962 : Le poulain est moins abattu, il a mangé un peu, la température est de 38°1 C, étant un peu constipé, on lui donne un peu de graines de lin. On prélève de l'urine qui, après analyse, donne un résultat négatif. On injecte par voie intramusculaire 20 ml de sulfaphénazole.

1er *décembre* 1962 : Habitus meilleur, l'appétit revient, les râles pulmonaires ont disparu.

Température : 38°3 C, on fait le même traitement.

2 *décembre* 1962 : t = 38°3
3 *décembre* 1962 : t = 38°3
4 *décembre* 1962 : t = 38°2

On note une amélioration de l'état général. La respiration est redevenue normale, on continue le même traitement à cause de l'hyperthermie.

Du 5 *au* 8 *décembre* 1962 : Même traitement, température devient normale.

9 *décembre* 1962 : Température : 37°8 C. On rend l'animal guéri au propriétaire.

OBSERVATION XIII

Clientèle du Docteur Vétérinaire Sentenac.

Sujet : Jument, 10 ans, baie, race bretonne.

Propriétaire : M. K..., Plagnole (H.-G.).

Commémoratifs : Jument achetée récemment et qui s'essouffle au travail.

Diagnostic : Poussée de bronchite aiguë sur un animal emphysémateux.

12 *août* 1963 : Jument achetée il y a cinq jours, l'acheteur sachant que l'animal était emphysémateux. A l'inspection, on remarque que l'animal présente une respiration discordante avec un léger soubresaut entre l'inspiration et l'expiration. Dyspnée inspiratoire. Si l'on fait un peu trotter la jument, aussitôt la respiration s'accélère considérablement, il y a essoufflement. On a également un jetage muco-purulent bilatéral. A l'auscultation, on perçoit des râles crépitants, à la percussion, on note une matité en région antéro-inférieure.

On administre par la voie endoveineuse 60 ml de sulfaphénazole et 10 ml d'huile camphrée en hypodermique. On prescrit une friction des parois costales avec une spécialité à base de thérébentine (Istopic) et des soins hygiéniques (aération-barbotages).

13 *août* 1963 : Légère amélioration de l'état général. Température : 38°6 C. On poursuit le même traitement.

14 *août* 1963 : L'animal commence à mieux s'alimenter, le jetage devient séro-muqueux. A l'auscultation, on a diminution des râles crépitants. Température : 37°9 C. On injecte 40 ml de sulfaphénazole par voie endoveineuse.

15 *août* 1963 : Le jetage a presque disparu, l'appétit est redevenu normal. Température : 37°8 C. L'animal conserve néanmoins une dyspnée inspiratoire et le soubresaut, ceci étant en rapport avec des lésions d'emphysème. On effectue une dernière injection considérant l'animal guéri de sa bronchite aiguë.

OBSERVATION XIV

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chien, 13 mois, mâle, Epagneul breton.

Propriétaire : M. F..., rue Riquet, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Malade depuis quatre jours.

Diagnostic : Bronchite capillaire.

12 *mai* 1963 : Abattement important, anorexie, asthénie. A l'observation, on note une toux quinteuse, douloureuse, avortée qui se déclenche lors de la percussion des parois costales; pas de zone de matité. A l'auscultation, on perçoit une dyspnée expiratoire, la respiration est rude, présence de râles sous-crépitants signant la bronchite capillaire.

Température : 40° 3 C.

On pratique une injection endoveineuse de 8 ml de sulfaphénazole et on prescrit une friction sinapisée sur les parois costales.

13 *mai* 1963 : Mêmes observations, mais la température a diminué : 39° 5 C. On injecte 6 ml de sulfaphénazole par voie hypodermique.

14 *mai* 1963 : Amélioration de l'état général, reprise de l'appétit, abattement moindre. La toux est moins fréquente, plus grasse; la respiration plus aisée.

Température : 38° C. Même traitement.

15 *mai* 1963 : L'amélioration se poursuit, les symptômes pulmonaires régressent.

Température : 38° 8 C.

On continue encore le traitement deux jours et le chien fut complètement guéri.

OBSERVATION XV

Centre de Traitement du C.I.S.B.V.A.

Sujet : Chien, 6 ans, Bouvier des Flandres, noir, 50 kg Oparco K. 733.

Propriétaire : Peloton Cynophile Deuxième R.M.

Diagnostic : Bronchite aiguë.

10 *février* 1964 : Abattement, adynamie, anorexie, atrepsie. A l'observation, on remarque un jetage muqueux peu important bilatéral. La respiration est soubresautante. A la palpation-pression des cartilages thyroïdiens et du premier anneau trachéal, on provoque une toux sèche, douloureuse, quinteuse. A l'auscultation on perçoit des râles sous-crépitants expiratoires disséminés.

Température : 40°2 C.

On effectue une injection hypodermique de 10 ml de sulfaphénazole, une révulsion sinapisée sur les parois costales et une pommade à base d'essence de Niaouli dans les narines.

11 *février* 1964 : t = 38°9 C, mêmes signes cliniques.

12 *février* 1964 : t = 39°2 C, injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole.

13 *février* 1964 : t = 39°1 C,

14 *février* 1964 : t = 38°6 C, amélioration de l'état général, appétit redevenu normal, amendement des signes respiratoires, persistance des râles. Même traitement.

15 *février* 1964 : t = 38°7 C.

16 *février* 1964 : La toux est plus grasse, moins fréquente, on ne perçoit plus les râles pulmonaires. Même traitement, t = 38°6 C.

17 *février* 1964 : t = 38°6 C, on considère l'animal guéri, on effectue une dernière injection.

III) AFFECTIONS VIRALES

OBSERVATION XVI

Sujet : Chien, 6 mois, mâle, Epagneul breton.

Propriétaire : Mme B..., Caisnes (Oise).

Commémoratifs : Malade depuis deux jours.

Diagnostic : Maladie de Carré.

26 *octobre* 1963 : Etat général mauvais, abattement, anorexie, adynamie, début de déshydratation. Les excréments sont mous et jaunâtres. A la palpation-pression de la région laryngée, on provoque une toux sonore, quinteuse, sans rappel. A l'auscultation, on a une respiration rude, dyspnéique; des râles crépitants inspiratoires. Température : 41° C.

On pose le diagnostic de phase pulmonaire de la Maladie de Carré. On pratique une injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole et on prescrit une friction sinapisée sur les parois costales. On fait prendre *per os* 6 comprimés de sulfaguanidine.

27 *octobre* 1963 : On note une petite amélioration de l'état général, il s'est un peu alimenté. Mêmes signes respiratoires. Température : 39° 8 C. On injecte 6 ml de sulfaphénazole par voie hypodermique plus six comprimés de sulfaguanidine.

28 *octobre* 1963 : Etat stationnaire. Température : 38° 6 C.

29 *octobre* 1963 : Etat général moyen. La toux persiste, les excréments sont devenus normaux. Température : 38° 7 C. Même traitement.

30 *octobre* 1963 : La toux est plus grasse, moins fréquente, la sensibilité laryngée est moindre. A l'auscultation, on a des râles sous-crépitants. L'appétit est normal maintenant. Température : 38° 8 C. Même traitement.

1er *novembre* 1963 : Même état, les symptômes respiratoires régressent, on s'achemine vers la guérison. Même traitement. Température : 38° 9 C.

2 *novembre* 1963 : L'animal n'a pas mangé ce matin, il est abattu, adynamique. Craignant une encéphalite, on fait examen de fond d'œil qui nous prouve qu'existe déjà une névrite optique, le pronostic est sombre. Température : 39° 8 C. Même traitement.

3 *novembre* 1963 : Anorexie, atrepsie. Apparition de myoclonies des crotaphites et orbiculaires des paupières. Température : 40° 3 C. On arrête le traitement au sulfaphenazole pour passer une médication à base d'hydrocortancyl et de tifomycine.

Néanmoins, quatre jours après, le propriétaire décide la sacrification de l'animal.

OBSERVATION XVII

Sujet : Chien, 1 an, mâle, Berger allemand, noir et jaune.

Propriétaire : M. T..., à Compiègne.

Commémoratifs :

Diagnostic : Maladie de Carré.

10 *décembre* 1963 : Jetage muco-purulent abondant; respiration rude, dyspnéique. Toux rauque, intermittente. Cœur accéléré.

On prescrit une friction sinapisée sur les parois costales. On pratique une injection sous-cutanée de 8 ml de sulfaphénazole ainsi que 2 ml de solucamphre.

11 *décembre* 1963 : Pas d'amélioration. Température : 39° 8 C. Même traitement.

12 *décembre* 1963 : Le jetage a diminué, l'appétit est meilleur. La toux est identique, mais peu fréquente. Température : 39° 6 C. Même traitement.

13 *décembre* 1963 : Le jetage a disparu, mais à l'auscultation, on a toujours une respiration rude, pénible, dyspnéique, présence de râles muqueux. Appétit médiocre. Même traitement.

14 *décembre* 1963 : L'animal est plus abattu que la veille, il reste en décubitus. Apparition de myoclonies des crotaphites, ainsi que des muscles fessiers. On a un souffle labial qui signe la bronchite capillaire. Le pronostic est sombre. On exécute le même traitement, plus un comprimé de mysoline *per os*.

15 *décembre* 1963 : Le propriétaire est venu nous prévenir que l'animal est décédé dans la nuit.

OBSERVATION XVIII

Sujet : Chien, 5 mois, mâle, Beauceron, noir et feu.

Propriétaire : Inconnu.

Commémoratifs :

Diagnostic : Rhino-amygdalite contagieuse.

8 *février* 1964 : Le propriétaire nous signale que l'animal est abattu depuis deux jours et qu'il a des difficultés à respirer. A l'inspection, on note de l'abattement, une respiration discordante. A l'auscultation, on perçoit des râles humides, une respiration rude, une dyspnée expiratoire. A la percussion, on a une sub-matité inférieure. En dehors de ceci, on a un mauvais état général : maigreur et rachitisme. Température : 39° 9 C.

On effectue une injection endoveineuse de 10 ml de sulfaphénazole, ainsi que 2 ml de solucamphre par voie hypodermique.

9 *février* 1964, 10 *février* 1964, 11 *février* 1964 : Pas d'amélioration. On injecte 8 ml de sulfaphénazole par voie hypodermique ainsi qu'une friction sinapisée.

12 *février* 1964 : Apparition d'une conjonctivite bilatérale avec mucopus verdâtre. La respiration est toujours dyspnéique, pompante, discordante; apparition du souffle labial signant la bronchite capillaire. A l'auscultation, on perçoit un cœur accéléré : 150 battements par minute. Les râles ne sont plus perceptibles, par contre, en région supérieure, on a un souffle tulaire synchrone de la respiration. Température : 40° 5 C.

Même traitement.

13 *février* 1964 : Abattement important, d'après le propriétaire l'animal reste constamment en decubitus latéral, la respiration est superficielle, persistance du souffle labial. L'animal est condamné.

On injecte par voie endoveineuse 10 ml de sulfaphénazole.

14 *février* 1964 : L'animal est décédé dans l'après-midi du 13.

OBSERVATION XIX

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chien, 1 an, mâle, Setter irlandais, feu.

Propriétaire : M. D..., rue Bellerrie, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Entré le 13 novembre 1962, traité auparavant sans succès à la pénicilline et streptomycine.

Diagnostic : Formes intestinale et pulmonaire de Maladie de Carré.

29 *novembre* 1962 : Inappétence, abattement. Les excréments sont mous et noirâtres, il tousse un peu mais nous ne pouvons déclencher cette toux par la palpation-pression laryngée. A l'auscultation, pas de râle; de légères myoclonies des crotaphytes et des orbiculaires des paupières ainsi que des muscles érachiaux (anconés). Les réflexes néanmoins sont bons. Température : 39° 6 C.

On injecte par voie hypodermique 100 ml de sérum glucosé isotonique ainsi que 8 ml de sulfaphénazole. On administre *per os* un comprimé de mysoline et 6 comprimés de sulfaguanidine.

30 *novembre* 1962 : L'animal paraît plus gai, mais les excréments sont toujours aussi mous. Les myoclonies semblent moins importantes. Température : 39° 3 C. Même traitement.

1er *décembre* 1962 : Les excréments sont toujours mous et brunâtres. Le chien est gai, les myoclonies restent stationnaires. Température : 39° 1 C. Même traitement.

2 *décembre* 1962 : L'animal est plus abattu, il a refusé la viande. Les myoclonies sont plus nombreuses et plus intenses, persistance de la diarrhée. La respiration est légèrement dyspnéique. Température : 40° 3 C. Même traitement.

3 *décembre* 1962 : La diarrhée a disparu mais le chien est très abattu, légère dyspnée, présence de muco-pus dans les yeux. Température : 40° 3 C. Même traitement.

4 *décembre* 1962 : Abattement important, anorexie totale, decubitus latéral constant. Dyspnée faible, respiration superficielle, souffle labial. A l'auscultation, on note des râles sous-crépitants expiratoires. Les myoclonies se généralisent, on a même une parésie du train postérieur. Température : 40° 2 C. Même traitement.

5 *décembre* 1962 : Abattement total, respiration extrêmement faible, froideur des extrémités. Hypothermie : 37° C. Même traitement. L'animal est mort dans la nuit du 5 au 6 décembre 1962.

A 10 h 30, on pratique l'autopsie, on révèle microscopiquement des lésions de pneumonie intense, l'examen des centres nerveux est négatif.

OBSERVATION XX

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Chien, 7 mois, mâle, Berger allemand, noir et jaune, 30 kg.

Propriétaire : N..., élève de 2e année, Ecole Vétérinaire de Toulouse.

Commémoratifs : Ce chien a été soigné chirurgicalement pour une fracture de l'humérus gauche (Ostéosynthèse). Il fait un début de Maladie de Carré qui a été traité pendant une semaine à la pénicilline-streptomycine et tifomycine.

30 *novembre* 1962 : Etat général médiocre, amaigrissement, perte d'appétit. Dyspnée inspiratoire, jetage séro-muqueux, toux grasse. Température : 40° C.

On injecte 10 ml de sulfaphénazole par voie hypodermique.

1er *décembre* 1962 : Pas de changement sauf que l'on a maintenant une diarrhée noirâtre nauséabonde. Température : 40° C.

Injection hypodermique de 8 ml de sulfaphénazole, plus six comprimés de sulfaguanidine *per os*.

2 *décembre* 1962 : Légère amélioration, persistance des symptômes respiratoires. Température : 39° C. Même traitement.

3 *décembre* 1962 : La diarrhée diminue, les fèces sont plus consistants et moins malodorants. Le jetage a disparu, l'appétit revient, mais la toux persiste. Température : 39°1 C. Même traitement.

4 *décembre* 1962 : Etat stationnaire mais la température remonte : t = 40° C. Même traitement.

5 *décembre* 1962 : La toux persiste toujours. Etat général moyen. Température : 39°8 C. Même traitement.

6 *décembre* 1962 . Température : 40° C. Voyant que l'état reste stationnaire, M. le Professeur Puget décide de poursuivre le traitement avec la tifomycine.

IV) AFFECTIONS GÉNITO-URINAIRES

OBSERVATION XXI

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, 3 ans, hongre, Breton, alezan.

Commémoratifs : Castré le 28 novembre 1962 par la méthode de l'exérèse totale à la pince Reimers.

Diagnostic : Complication de castration : funiculite aiguë.

2 *décembre* 1962 : L'animal est abattu, tête tendue sur l'encolure, anorexie. On a de la difficulté à le faire se déplacer. La région des bourses et de la verge est œdématiée, ainsi qu'en avant de la verge. On a un peu de pus aux lèvres des plaies de castration, qui sont très sensibles à la palpation et provoquent des réactions violentes.

Ayant entravé l'animal, on effectue une exploration rectale qui révèle un cordon spermatique gauche, hypertrophié, dur, œdémateux, douloureux à la pression. On diagnostique une funiculite aiguë. Température : 38°7 C.

On injecte 60 ml de sulfaphénazole par voie endoveineuse.

3 *décembre* 1962 : La température a baissé, elle est de 37°4 C. Mais l'œdème a augmenté et l'animal s'alimente très peu.

On injecte par voie intramusculaire 60 ml de sulfaphénazole.

4 *décembre* 1962 : L'œdème a encore augmenté, les bourses et la verge sont très hypertrophiées, mais l'animal a mangé un peu plus qu'hier. Température : 37°5 C. Même traitement.

5 *décembre* 1962 : L'œdème est stationnaire, peut-être en faible régression. L'appétit se confirme, la température a augmenté : 38°3 C. Même traitement.

6 *décembre* 1962 : L'œdème diminue, l'appétit est devenu normal. L'exploration rectale révèle une diminution de volume du cordon spermatique, ainsi qu'une moindre sensibilité. Température : 38°4 C. Même traitement.

7 *décembre* 1962 : L'œdème est considérablement diminué; le petit œdème qui était en position antérieure par rapport à la verge a complètement disparu, t = 37°7 C. On continue le même traitement, on y adjoint les douches froides et deux promenades de vingt minutes.

8 *décembre* 1962 : L'œdème est petit, l'appétit est normal, la température normale : 37°7 C. M. le Professeur Puget effectue une exploration rectale et considère que la funiculite est guérie. On pratique une dernière injection de sulfaphénazole. Le lendemain, le propriétaire emporte le cheval guéri.

OBSERVATION XXII

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, 9 ans, mâle, étalon Prince, Anglo-Normand, noir.

Propriétaire : M. de S..., Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Castration le 1er décembre 1962.

Diagnostic : Œdème de castration.

1er *décembre* 1962 : Opération de castration : exérèse totale à la pince Reimers. Température : 37°8 C.

2 *décembre* 1962 : Abattement important, oreilles basses, tête tendue sur l'encolure. Anorexie. Œdème de la verge et des bourses. Quelques gouttes de sérosité exsudent des plaies de castration et maculent la face interne des cuisses. On effectue une injection intramusculaire de 5 millions d'unités de pénicilline et 5 grammes de streptomycine.

3 *décembre* 1962 : L'œdème est devenu considérable. Anorexie complète. Abattement. On débride les plaies de castration. Température : 39°5 C. On effectue une injection endoveineuse de 60 ml de sulfaphénazole.

4 *décembre* 1962 : Chute thermique importante, l'animal est moins abattu mais refuse toujours la nourriture. Température : 38° C. On continue le même traitement en y adjoignant les promenades et douches froides.

5 *décembre* 1962 : Œdème légèrement diminué, le déplacement de l'animal est plus aisé. Il commence à manger un peu ce matin. Température : 38°2 C. Même traitement.

6 *décembre* 1962 : Le cheval est plus gai, il reprend de l'appétit, l'œdème diminue. Il y a nette amélioration. On poursuit le traitement. Température : 38°3 C.

8 *décembre* 1962, 9 *décembre* 1962 : La température est devenue normale : 37°8 - 37°9 C, l'œdème est presque totalement disparu. On continue le traitement et le 10 décembre 1962, le propriétaire remporte le cheval guéri.

OBSERVATION XXIII

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, 4 ans et demi, hongre, demi-sang, baie brun.

Commémoratifs : Castration le 14 décembre 1962, déjà soigné quatre jours à la pénicilline et streptomycine et sulfadimerazine 33 p. 100.

Diagnostic : Œdème de castration.

19 *novembre* 1962 : Il est à noter que le 15, l'animal a été très abattu, anorexie. Température : 38° 2 C, douleur des plaies de castration, œdème du pénis et des bourses. Les bourses sont œdémateuses ainsi que la verge. L'animal a peu d'appétit, il se déplace difficilement, les plaies de castration sont douloureuses à la palpation. Température : 37° 5 C.

On injecte par voie endoveineuse 60 ml de sulfaphénazole, on fait des douches froides, promenades et ensuite on applique de l'onguent Populeum sur les bourses.

20 *novembre* 1962 : On remarque une légère diminution de l'œdème. Température : 37° 3 C. On injecte 50 ml par la voie intramusculaire.

21 *novembre* 1962 : L'appétit est meilleur, l'œdème diminue. Température : 37° 4 C. Même traitement.

22 *novembre* 1962 : L'œdème a nettement régressé, l'appétit est devenu normal; le déplacement de l'animal est plus facile. Température : 37° 4 C. Même traitement.

23 *novembre* 1962 : L'œdème a presque totalement disparu. Appétit normal. On prévient le propriétaire de la guérison de l'animal.

OBSERVATION XXIV

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : Cheval, hongre, 4 ans, péchard.

Propriétaire : M. D..., Lisle-Jourdain (Gers).

Commémoratifs : Castration le 14 janvier 1963.

Trouvant une vascularisation anormalement développée du cordon testiculaire, M. le Professeur Puget fait une ligature au catgut afin d'éviter les hémorragies possibles.

Diagnostic : Œdème de castration.

16 *janvier* 1963 : On commence à discerner un léger œdème des bourses, malgré cela l'appétit est bon. Température normale : 37°7 C.
On injecte par voie intramusculaire 60 ml de sulfaphénazole. On donne des douche froides et on le promène.

17 *janvier* 1963 : Légère enflure au lieu d'injection (encolure), mais pas de douleur à la palpation et pression. L'œdème des bourses augmente, sensibilité locale. On injecte 40 ml de sulfaphénazole en intramusculaire. On note que la réaction à la première injection a totalement disparu. Température : 37°7 C.

18 *janvier* 1963 : t = 37°7 C

19 *janvier* 1964 : t = 38°3 C

20 *janvier* 1963 : t = 38°3 C

21 *janvier* 1964 : t = 38° C

L'œdème est un peu augmenté, mais l'état général reste bon. Même traitement.

22 *janvier* 1963 : L'animal est très abattu, tête tendue sur l'encolure, yeux mi-clos, prostration. Anorexie, en plus de l'œdème des bourses apparaît un œdème du pénis. Température : 39°6 C.
On injecte par voie endoveineuse 60 ml de sulfaphénazole.

23 *janvier* 1963 : L'abattement est moindre, l'animal a mangé un peu ce matin, l'œdème du pénis a rétrocédé. Température : 39° C.
On injecte 40 ml de sulfaphénazole par voie intramusculaire.

24 *janvier* 1963 : L'amélioration se poursuit sur le plan local et général. Température : 38°2 C. Même traitement.

25 *janvier* 1963 : L'œdème des bourses a considérablement diminué. Température : 37°6 C. Même traitement.

26 *janvier* 1963 : Température : 38° C. Même traitement.

27 *janvier* 1963 : Température : 37°4 C. L'œdème est totalement résorbé, état général bon. On prévient le propriétaire qu'il peut venir chercher le cheval.

OBSERVATION XXV

Clinique de M. le Professeur Puget.

Sujet : cheval, hongre, 7 ans, alezan.

Propriétaire : M. D..., Lisle-Jourdain.

Commémoratifs : Castration à la pince Reimers, sans incident, le 11 décembre 1962. la température est restée normale durant quatre jours (37°6, 37°6, 37°8, 37°9 C.).

Diagnostic : Œdème de castration.

15 *décembre* 1962 : La verge et les bourses sont le siège d'un léger œdème. L'appétit est conservé. On effectue une injection endoveineuse de 60 ml de sulfaphénazole. On fait une promenade et des douches froides.

16 *décembre* 1962 : 38°1 C
17 *décembre* 1962 : 38°3 C
18 *décembre* 1962 : 38°3 C
19 *décembre* 1962 : 39° C
20 *décembre* 1962 : 38°9 C

Œdème de grosseur moyenne, l'appétit un peu diminué, nettement faible. Démarche difficile.

On continue le traitement avec 40 ml de sulfaphénazole par voie intramusculaire.

21 *décembre* 1962 : Appétit très médiocre, abattement plus important. L'œdème a augmenté et gagne maintenant la paroi abdominale en région antérieure à la verge. Température : 38°7 C. Même traitement.

22 *décembre* 1962 : 38°3 C
23 *décembre* 1962 : 37°9 C
24 *décembre* 1962 : 38°2 C

L'œdème reste stationnaire. Diminution thermique. On fait le même traitement.

25 *décembre* 1962 : 37°5 C. Œdème diminué. L'appétit est devenu sensiblement normal, la démarche est plus aisée, on s'achemine vers la guérison. Même traitement.

26 *décembre* 1962 : 37°8 C.

27 *décembre* 1962 : 37°5 C.

28 *décembre* 1962 : 37°5 C. L'œdème est presque totalement résorbé. L'appétit est bon. On suspend le traitement et on prévient le propriétaire que l'animal est guéri.

OBSERVATION XXVI

Clinique de M. le Professeur Darraspen.

Sujet : Chat, 3 ans, femelle, Européen, noir, jaune et blanc.

Propriétaire : M. C..., avenue de la Colonne, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : Néphrite soignée depuis un mois.

Diagnostic : Néphrite.

23 *avril* 1963 : Cette chatte, en dehors d'un bon état général et d'un appétit normal, présente de la strongurie et de l'hématurie depuis un mois. On l'a déjà soignée avec du rufol et thiombyl. A la palpation-pression transabdominale on ne met en évidence ni douleur vésicale et rénale, ni rétention urinaire.

On procède à un examen des urines et à une radiographie : aucune indication intéressante.

On injecte par voie hypodermique 3 ml de sulfaphénazole et 30 ml de sérum glucosé isotonique. On prescrit du K thrombyl : deux gouttes par jour pendant quinze jours.

24 *avril* 1963 : Abattement important suite à l'injection, anorexie totale, prostration; l'animal est recroquevillé sur lui-même. Apparition d'une claudication au membre postérieur gauche mais ceci semble sans aucune relation. Légère douleur locale à l'endroit de l'injection, pas d'œdème local.

On effectue une injection hypodermique de 2 ml de sulfaphénazole à 10 heures.

25 *avril* 1963 : Le propriétaire nous prévient que la chatte est morte hier vers 12 heures après avoir beaucoup bavé. On doit penser à une crise d'œdème aigu du poumon, il est regrettable que l'autopsie n'ait pu être pratiquée.

OBSERVATION XXVII

Sujet : Chien, 5 ans, mâle, Berger allemand, Snalex.

Propriétaire : P... C..., C.I.S.B.V.A., à Compiègne.

Commémoratifs : Deux piroplasmoses antécédentes.

Diagnostic : Néphrite aiguë.

13 *mars* 1964 : Abattement important, anorexie, adynamie. A l'observation, on constate une forme irrisée de la région rénale qui donne une démarche pénible à l'animal. A la palpation-pression transabdominale, on provoque une réaction violente au niveau des reins, pas de sensibilité hépatique notée. Température : 39 5 C.

On effectue une prise de sang veineux afin de doser l'urée sanguine : on trouve 0,52 g/l valeur normale.

On prélève par sonde de l'urine afin de l'analyser : urine chargée :
Hémoglobine : ++
Albumine : +
Sucres : 0
Pigments biliaires : +
Sels biliaires : ++

On injecte par voie hypodermique 10 ml de sulfaphénazole. Ainsi que 25 cg d'aminophyline en intramusculaire et 10 ml de chophytol par voie endoveineuse.

14 *mars* 1964 : Etat général identique, l'urine est moins chargée. Température : 38° 5 C. Même traitement : 8 ml de sulfaphénazole par voie hypodermique.

15 *mars* 1964 : Température : 39° C. Même traitement.

16 *mars* 1964 : Amélioration de l'état général. L'animal a meilleur appétit, mais il garde une démarche voussée. On a une sensibilité moindre de la région rénale. Température : 39° C. On continue le même traitement en y ajoutant 500 mg de vitamine C.

17 *mars* 1964 : Bonne amélioration, l'état général devient satisfaisant mais les fèces sont un peu mous, aussi on adjoint au traitement habituel six comprimés de sulfaguanidine.

On prélève du sang veineux afin de réaliser une numération blanche et rouge ainsi qu'une formule leucocytaire.

Globules rouges : 9,26 millions/mm^3
Globules blancs : 6 480/mm^3
Neutrophyles : 75,22 p. 100
Lymphocytes : 15,04 p. 100
Eosinophyles : 8,84 p. 100 (signe de parasitisme)
Monocytes : 0,88 p. 100
Basophyles : 0 p. 100

18 *mars* 1964 : Considérant la néphrite aiguë terminée, nous arrêtons le traitement au sulfaphénazole. On prescrit une vermifugation et un traitement de dix jours avec des paquets diurétiques (théobromine 0,25 g - Lactose 0,5 g).

OBSERVATION XXVIII

Sujet : Chien, mâle, 7 ans, Berger allemand, Kapo P. 506.

Propriétaire : P... C..., 2^e Région militaire, Compiègne.

Commémoratifs : Néphrite chronique.

Diagnostic : Azotémie.

17 *octobre* 1963 : Depuis une semaine, le chien est abattu, adynamique. Animal maigre, poil piqué, déshydraté. Il se fatigue au moindre exercice. A la palpation-pression de la région rénale, on note

une sensibilité. L'auscultation cardiaque nous donne un cœur accéléré : 145 battements par minute. Pas d'odeur urineuse de la gueule. On pratique une prise de sang veineux afin de déterminer l'urée sanguine : 7,9 grammes/litre. Donc, normalement azotémie très grave, irréversible, néanmoins on tente le traitement suivant :

Sulfaphénazole : 8 ml par voie hypodermique.

Aminophyline : 50 cg par voie intramusculaire.

Sérum glucosé isotonique : 100 ml par voie hypodermique

Paquets diurétiques n° 10 (lactose : 1 g) — (theobromine : 0,5 g) 1 paquet *per os*.

On a pratiqué ce traitement durant dix jours.

26 *octobre* 1963 : Pas d'amélioration visible. On effectue une nouvelle prise de sang qui nous donne 3,3 grammes d'urée/litre. On propose l'animal pour la réforme.

OBSERVATION XXIX

Sujet : Chien, mâle, 5 ans, Berger allemand, Josso.

Propriétaire : P... C..., C.I.S.B.V.A., Compiègne.

Commémoratifs : Piroplasmose.

Diagnostic : Néphrite aiguë et piroplasmose.

18 *juin* 1964 : Animal abattu. Anorexie, adynamie. A la palpation-pression transabdominale on met en évidence une sensibilité rénale et hépatique, le foie paraît hypertrophié. Pas de sensibilité splénique. Le sondage permet de recueillir une urine foncée, chargée.

On effectue une prise de sang à l'oreille afin de rechercher les piroplasmes sur trois frottis. Température : 39° 8 C.

urine : albumine +
hémoglobine 0
sucres 0
pigments biliaires ++
sels biliaires 0

sang : frottis négatifs absence de piroplasmes.

On injecte par voie hypodermique 10 ml de sulfaphénazole, ainsi que 25 cg d'aminophyline en intramusculaire.

19 *mai* 1964 : Animal beaucoup plus abattu que la veille, anorexie totale. On décide d'injecter un piroplasmicide classique (diiséthio-

nate de diamidino 4.4' diphényl éther, solution à 1,5 p. 100) à raison de 30 ml par voie hypodermique. On associe le traitement précédent. Température : 40° C.

20 *mai* 1964 : Abattement, mais la température a baissé : 38° 3 C. On continue le traitement, en plus on fait 10 ml de chophytol par voie endoveineuse.

21 *mai* 1964)

22 *mai* 1964) Nette amélioration de l'état général, appétit retrouvé. Les urines ont repris une coloration normale. Tempé-
23 *mai* 1964) rature normale : 38° 9 C.

24 *mai* 1964)

25 *mai* 1964 : L'animal est cliniquement guéri, on fait une analyse des urines afin de savoir s'il y a eu évolution.

Albumine 0

Pigments biliaires +

Hémoglobine 0

Sels biliaires 0

Sucres 0

Vu les antécédents du chien (Piroplasmoses) on considère le chien guéri cliniquement sur le plan rénal, la présence de pigments biliaires reflétant les lésions hépatiques consécutives aux infestations piroplasmiques successives.

OBSERVATION XXX

Sujet : Chien, 4 ans, mâle, Berger allemand, Jim N. 610.

Propriétaire : P... C..., C.I.S.B.V.A., Compiègne.

Commémoratifs : Hépato-néphrite chronique.

Diagnostic : Néphrite subaiguë.

20 *janvier* 1964 : L'animal est adynamique, le poil piqué, terne. Les fèces sont très mous mais l'odeur normale. A la palpation-pression de la région des reins, on met en évidence une sensibilité rénale très importante, douleur vive. Pas de sensibilité hépatique ou splénique anormale. Température : 39° C.

On prélève de l'urine, le sang et des excréments pour analyses.

Analyse d'urine : albumine ++
sels biliaires +
pigments biliaires +
sucres 0
hémoglobine 0

Urée sanguine : 1,03 gramme/litre

Analyse coprologique : absence d'œufs de parasites et d'embryons dans les préparations.

21 *janvier* 1964 : En possession des examens de laboratoire. On institue le traitement suivant en injection hypodermique : chophytol : 10 ml; sulfaphénazole : 10 ml
per os : Calomel comprimés (5 cg) un demi-comprimé par jour. Solution de Bourget : 20 ml et lait.

26 *janvier* 1964 : Après cinq jours de ce traitement, on note une nette amélioration de l'état général, l'appétit est meilleur, le poil est plus brillant, l'animal est plus gai, plus éveillé. On continue le même traitement en y ajoutant une injection endoveineuse tous les quatre jours, d'acétyl-méthionine.

1er *février* 1964 : L'amélioration s'est poursuivie, on va rendre le chien, mais avant on fait un contrôle des urines par une analyse.

Albumine 0
Sels biliaires +
Pigments biliaires ++

On peut considérer la néphrite comme cliniquement guérie, les sels et pigments biliaires signent l'hépato-néphrite chronique consécutive à des piroplasmoses.

V) AFFECTIONS PODALES

OBSERVATIONS XXXI

Sujet : Vache, 8 ans, Frisone, pie noire.

Propriétaire : M. L..., Bailly (Oise).

Commémoratifs : Claudication depuis quatre jours.

Diagnostic : Panaris interdigité.

21 *avril* 1964 : Boiterie du membre postérieur gauche, l'animal ne peut s'appuyer sur le membre atteint. Anorexie. Abattement. La sécrétion lactée est fortement diminuée. Le pied est enflé jusqu'au boulet, cette région est devenue œdémateuse, érythémateuse et très

sensible à la palpation-pression. Température : 39°4 C. On fait procéder à la contention du membre malade afin d'examiner l'espace interdigité et l'onglon externe. On constate un suintement dans cet espace, on effectue un nettoyage et on applique un film antibiotique à l'aide d'une bombe pulvérisatrice.

On procède à une injection intramusculaire de 80 ml de sulfaphénazole et on recommande des soins antiseptiques (bains, bombe) et hygiéniques (litière).

23 *avril* 1964 : La tuméfaction du boulet a diminué, la vache commence à poser son pied. Mais toujours présence d'un écoulement purulent dans l'espace interdigité. On pratique à nouveau des soins antiseptiques locaux et on injecte 60 ml de sulfaphénazole. Température : 38°9 C.

25 *avril* 1964 : L'amélioration se poursuit, la boiterie est diminuée, la sécrétion lactée remonte. On poursuit le traitement. Température : 38°9 C.

27 *avril* 1964 : Le propriétaire vient nous prévenir que la vache va bien, qu'elle marche presque normalement, que le pied est totalement désenflé. On arrête donc le traitement.

OBSERVATION XXXII

Sujet : Vache, 3 ans, race Frisone, pie noire, 500 kg.

Propriétaire : M. L..., Bailly (Oise).

Commémoratifs : Boiterie depuis quatre jours.

Diagnostic : Panaris interdigité.

15 *mai* 1964 : Boiterie intense du membre antérieur droit, les onglons sont anormalement écartés, le sabot externe est chaud en couronne, celle-ci est enflammée, érythémateuse, très douloureuse à la palpation-pression. Température : 39°2 C.

On injecte par voie endoveineuse 60 ml de sulfaphénazole, on prescrit le retour à l'écurie et d'y faire des bains de pied chauds avec une solution d'ammonium quaternaire.

17 *mai* 1964 : On a une nette amélioration, la boiterie a bien diminué, faible sensibilité en région coronaire. On refait une injection intramusculaire de 60 ml de sulfaphénazole.

19 *mai* 1964 : La boiterie a disparu, les onglons ont repris leur écartement normal, la sensibilité coronaire de l'onglon externe a disparu. Le panaris est guéri. On fait quand même une injection de 40 ml de sulfaphénazole.

OBSERVATION XXXIII

Service de M. le Professeur Puget.

Sujet : Vache, 5 ans, Frisone, pie noire.

Commémoratifs : Ayant reçu un coup de fourche au boulet du membre postérieur gauche. Depuis le 27 octobre 1962, l'animal est soigné dans les hôpitaux sans succès avec la sulfadimérazine 33 p. 100. la pénicilline-streptomycine, des compresses chaudes, le 5 novembre 1962, ponction au cautère.

Diagnostic : Arthrite I. II phalangienne.

10 *novembre* 1962 : Peu d'appétit, amaigrissement, sécrétion lactée presque nulle. Boiterie importante. Tuméfaction importante de la région du boulet, chaleur, douleur à la palpation. Température : 39° C.

On injecte 80 ml de sulfaphénazole par voie endoveineuse.

11 *novembre* 1962 : Pas d'amélioration générale et locale. Température : 38° 8 C. On injecte 60 ml de sulfaphénazole.

12 *novembre* 1962 : Même traitement. Température : 38° 9 C.

13 *novembre* 1962 : Pas d'amélioration. Température : 38° 9 C. M. le Professeur Puget décide l'amputation.

OBSERVATION XXXIV

Sujet : Chien, 2 ans, mâle, Epagneul breton.

Propriétaire : M. G..., Compiègne.

Commémoratifs : Tuméfaction grossissante sur le maxillaire inférieur, apparue il y a deux mois à la suite d'un choc.

Diagnostic : Ostéomyélite du maxillaire inférieur.

5 *septembre* 1964 : Le chien est apporté par son propriétaire pour anorexie, adynamie et parce qu'il présente une tuméfaction osseuse au niveau du maxillaire inférieur, en région antéro-inférieure juste en dessous de la canine inférieure gauche. La grosseur est froide à la palpation, non douloureuse. On pense à une simple exostose d'origine traumatique dont on en décide l'exérèse. On réalise sous anesthésie générale un clivage à la gouge et on découvre un foyer d'ostéomyélite comportant un pus verdâtre. On curète

au maximum le foyer, on suture la peau en laissant une contre-ouverture afin de pouvoir drainer.

On effectue un drainage avec 10 ml de la solution injectable de sulfaphénazole et on injecte 8 ml par voie hypodermique.

On a effectué ce traitement avec succès durant huit jours, puis le dixième jour, nous avons enlevé les points de suture cutanée. La cicatrisation a été excellente et le sulfaphénazole a permis d'éviter toute infection.

VI) **AFFECTIONS CUTANÉES**

OBSERVATION XXXV

Clinique de M. le Professeur Berthelon.

Sujet : Vache, 7 ans, Frisone, pie noire.

Commémoratifs : A la suite d'une césarienne pratiquée par le flanc gauche (Méthode Berthelon-Borone-Tournut), la plaie se cicatrise mal et il se forme un phlegmon qui jouxte la lèvre antérieure de la plaie dans la portion médiane.

Diagnostic : Phlegmon post-opératoire.

Abattement, mauvais état général, anorexie-adynamie, température : 38°9 C. Induration locale sur la lèvre antérieure de la plaie Chaleur, douleur à la palpation-pression, œdème périphérique, tendance à l'extension.

On effectue des instillations locales périphériques avec 20 ml de sulfaphénazole, on fait des compresses chaudes. On injecte par voie intramusculaire 60 ml de sulfaphénazole.

Le processus semble localement être stationnaire, toujours douloureux, mais induration plus importante et légère diminution de volume. Abattement moindre, appétit meilleur. Température : 38°3 C. Même traitement.

Diminution de la douleur et du volume, induration forte. Etat général bien meilleur. Température : 38°3 C. On ne fait que le traitement général avec 40 ml de sulfaphénazole.

Le processus semble clos. On a une induration sensiblement indolore, très localisée, une légère zone fluctuante périphérique que l'on pourrait attribuer à une petite quantité de sulfaphénazole non résorbée. L'état général est bon. Température : 38°3 C. On considère l'évolution du phlegmon comme stoppée.

OBSERVATION XXXVI

Clinique de M. le Professeur Brizard.

Sujet : Chien, 1 an et demi, mâle, Courant ariégeois, 18 kg.

Propriétaire : M. C..., bd Pierre-Curie, Toulouse.

Commémoratifs : Suite de co-existence avec un animal infecté qui est décédé.

Diagnostic : Pyodermite.

15 *janvier* 1963 : Etat général mauvais, poil piqué, maigreur, conjonctivite, boulimie. Localement la pyodermite se présente en plaques érythémateuses, dépillées, et parsemées de papules rouges violacées ainsi que de pustules qui, à la pression libèrent un pus sanguinolent. Les régions atteintes sont : un liseret aux commissures labiales, des plaques de deux centimes de côté en région inférieure de l'encolure et en région parotidierme (côté gauche). Une large plaque trapézoïde à l'inter-ars de 7 cm × 5 cm. Pas de prurit, mais un léchage intensif des lésions. Pas de lésions interdigitées. Température normale. On effectue un prélèvement à partir de quelques pustules afin d'isoler les germes et de réaliser un antiléogramme.

Traitement : on injecte par voie hypodermique 8 ml de sulfaphénazole, on vidange les pustules, nettoyage à l'alcool 60° et tamponnements locaux avec la solution de sulfaphénazole 25 p. 100.

16 *janvier* 1963 : Les prélèvements nous donnent l'existence d'une association *staphylo. proteus* sensible au chloramphénicol, streptomycine, érythomycine, auréomycine, pénicilline (par valeur décroissante). On isole le staphylocoque afin de réaliser un chapman pour mettre en évidence son pouvoir pathogène.

Etat général identique, sauf que le chien est plus gai d'après le propriétaire. On effectue le même traitement, mais avec 60 ml de sulfaphénazole.

17 *janvier* 1963 : Amélioration des lésions cutanées, la peau est moins érythémateuse : du rouge foncé elle est devenue rosée. Pas de nouvelles papules. Etat général meilleur, les lésions ne s'étendent pas, sauf la lésion inférieure de l'encolure. Le chapman a révélé un staphylocoque pathogène. Même traitement.

18 *janvier* 1963 : Amélioration constante, des lésions cutanées, on ne peut faire exsuder que du sang et non du pus comme auparavant. Les bords des lésions sont en voie de cicatrisation, la peau se dessèche. Même traitement.

19 *janvier* 1963 : La plaque importante au niveau de l'inter-ars cicatrise bien, la peau semble un peu parcheminée, elle se dessèche. Les lésions céphaliques et du cou ne suivent pas une évolution identique malgré le même traitement.

Début de lésion en région supérieure du cou.

20 *janvier* 1963 : La lésion sternale devient plus érythémateuse, apparition de quelques papules, les lésions céphaliques et du cou s'étendent, deviennent plus soigneuses, nouvelle lésion au cou. Même traitement.

21 *janvier* 1963 : Apparition de nombreuses papules violacées au niveau de la lésion sternale. Nombreuses pustules sur les autres lésions, liseret périlabial pustuleux.

Etat général de nouveau mauvais.

On arrête le traitement au sulfaphénazole.

OBSERVATION XXXVII

Clinique de M. le Professeur Brizard.

Sujet : Chien, 3 ans, mâle, Courant St-Germain, 23 kg.

Propriétaire : M. L..., chemin des Abeilles, Moissac (T.-et-G.).

Commémoratifs : Pyodermite rebelle aux traitements antibiotiques.

Diagnostic : Pyodermite.

12 *janvier* 1963 : Etat général bon, appétit normal, urines normales, température normale : 38°8 C. Lésions locales : placard rouge violacé, entièrement dépillé, saigneux, sur la face externe du jarret droit. Cette lésion mesure 9 cm × 3 cm, elle est en relief, percée de nombreux pertuys et fissures, desquels s'écoule un pus sanguinolent. La lésion n'est pas adhérente aux muscles sous-jacents. On a également deux lésions identiques mais plus petites, l'une sur la tubérosité ischiale gauche, l'autre en dessous du tarse gauche.

Erythème interdigité aux membres postérieurs.

On effectue un prélèvement aseptique de pus afin de cultiver et isoler les germes en cause.

Traitement : nettoyage et vidange des pustules. Instillations périphériques de sulfaphénazole. Tamponnements locaux. Injection hypodermique de 10 ml de sulfaphénazole.

13 *janvier* 1963 : L'examen bactériologique nous révèle une association satellite de streptocoque et staphylocoque. On isole le staphylocoque afin de faire un chapman.

Cliniquement on a une amélioration locale, la lésion du jarret droit est moins rouge, mais à la pression on fait toujours sourdre du pus.

Même traitement.

14 *janvier* 1963 : Le laboratoire nous a révélé un staphylocoque pathogène, qui nous donne l'antibiogramme suivant : mesure des diamètres des zones d'inhibition :

Streptomycine	3,2 cm	Solumédine	1,2
Spiramycine	3 cm	Dagénan	1,1
Oxytétracycline	3,4 cm	Sulfadimérazine	1
Pénicilline	4 cm	Sulfaphénazole	1,1
		Tétramidan	1,2

L'amélioration clinique se poursuit, coloration rose pâle des lésions. A la pression, on fait sortir peu de pus et du sang en nature. La lésion du jarret est de consistance plus ferme et forme ainsi une sorte de plateforme. On continue le traitement.

15 *janvier* 1963 : Etat stationnaire.

16 *janvier* 1963 : Les lésions redeviennent plus rouges, plus sanguinolentes. On continue le même traitement.

17 *janvier* 1963 : On assiste au retour à des lésions saigneuses, on peut à nouveau faire sourdre pas mal de pus à la pression. Même traitement. On est revenu à l'état initial. Placard rouge violacé, saigneux, écoulements purulents. C'est un échec, on arrête le traitement.

OBSERVATION XXXVIII

Sujet : Chien, 3 ans, mâle, Braque allemand.

Propriétaire : M. S..., avenue Crampel, Toulouse (H.-G.).

Commémoratifs : L'animal a fait une pyodermite il y a six mois, on assiste à une rechute.

Diagnostic : Pyodermite.

25 *janvier* 1963 : On a un bon état général, température normale : 38° 4 C.

Les lésions sont très petites, elles sont situées sur la région du dos, légère dépillation, érythème, exsudat sortant de quelques papules.

On fait un prélèvement pour examen bactériologique.

26 *janvier* 1963 : L'examen bactériologique nous révèle une association staphylocoque-*Proteus*. On commence un traitement local et général au sulfaphénazole (8 ml).

27 *janvier* 1963 : Amélioration de l'aspect des lésions, on continue le traitement.

Après quatre jours de traitement, les lésions cutanées étaient disparues, il ne restait qu'une peau souple et une région dépillée. Mais il est à noter que les lésions traitées étaient bénignes par rapport aux deux cas précédents.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Maladie	Espèce	Nombre de cas	Guérison	Echec
Rhinite	chien	1	1	
Amygdalite	chien	2	2	
Angine fourmeuse	cheval	3	3	
Laryngite	chien	1	1	
Laryngo-trachéïte	chien	1	1	
	chat	1		1
Bronchite	chien	4	4	
	cheval	2	2	
Maladie de Carré	chien	4		4
Rhino-Amygdalite contagieuse	chien	1		1
Funiculite aiguë	cheval	1	1	
Œdème de castration	cheval	4	4	
Néphrite aiguë	chat	1		1
	chien	4	4	
Néphrite azotémique	chien	1		1
Panaris interdigité	bovin	2	2	
Arthrite phalangienne	bovin	1	1	
Ostéomyélite maxillaire inférieur	chien	1	1	
Phlegmon	bovin	1	1	
Pyodermite	chien	3	1	2

Nous exposons ci-après un tableau récapitulatif d'observations recueillies par des confrères complaisants. On y constate que chez les bovins comme chez le chien et le cheval, la sulfaphénazole donne d'excellents résultats dans les affections pulmonaires et intestinales, ainsi que dans les panaris interdigités. Chez les porcins l'action curative serait comparable à celle de la sulfadimérazine. L'intérêt trouvé par les praticiens dans l'utilisation de la sulfaphénazole en clientèle rurale est : la facilité d'emploi, la tolérance remarquable, la faible posologie, la grande efficacité et le prix de revient économique par rapport à certains antibiotiques fongiques.

Maladie	Espèce	Nombre	Guérison	Echec
Panaris interdigité	bovin	4	4	
Pasteurellose	bovin	13	13	
Entérite	bovin	4	4	
	porcin	2	1	1
Gourme	équin	2	2	
Broncho-pneumonie chronique	bovin	2	1	1
Pneumonie aiguë	bovin	6	5	1
Septicémie	bovin	4	3	1
Suite de bronchite vermineuse	bovin	15	14	1
Mammite aiguë	bovin	1	1	

B) DISCUSSION DES OBSERVATIONS

I) TRAITEMENT DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

On doit rappeler que la sulfaphénazole a été recommandée en médecine humaine lors d'affections otorhinolaryngologiques (ORL) (Vozza) (67). Au cours de nos essais sur les équins et carnivores nous avons pu traiter des affections telles que :

Rhinites — Pharyngites — Laryngites — Trachéites et amygdalites.

Nous avons été d'ailleurs très satisfait des résultats obtenus, en général il a suffit de six jours de traitement pour venir à bout de ces affections ou au moins soulager les patients.

Les posologies utilisées furent en général :

	1er jour	2e jour et suivants
	—	—
chien	8 ml	6 ml
équin	60 ml	40 ml

Néanmoins on a pu constater qu'à côté de la sulfaphénazole nous avons presque toujours prescrit des soins hygiéniques, tels que de garder l'animal au chaud afin d'éviter le refroidissement cause des insuccès et des rechutes.

II) TRAITEMENT DES INFECTIONS AIGUES DU POUMON ET DES BRONCHES

Nos observations se rapportent surtout à l'utilisation de la sulfaphénazole dans les broncho-pneumopathies aiguës non suppurées et non tuberculeuses. Ce furent des syndromes infectieux qui par leurs symptômes ont permis de les classer comme :

Pneumonies — Broncho-pneumonies — Bronchites.

On a pu constater que l'action de la sulfaphénazole est excellente, nous avons eu à chaque fois une apyrexie rapide et un amendement des symptômes en peu de temps.

Les résultats sont d'autant meilleurs que l'intervention thérapeutique peut être rapide.

En général on a une baisse de la température dans les deux premiers jours du traitement avec un retour progressif à la température normale. Il est évident d'ailleurs que les signes sémiologiques peuvent parfois persister malgré l'apyrexie.

Dans l'ensemble les signes fonctionnels et physiques rétrocèdent en une semaine. Les doses utilisées chez le chien sont une dose d'attaque de 8 ml et une dose d'entretien de 6 ml. Il est nécessaire d'adjoindre des soins hygiéniques et une thérapeutique complémentaire s'il y a lieu (sinapismes, analeptiques).

Les résultats obtenus sont rapides et aussi valables que ceux obtenus avec les antibiotiques fongiques, et de plus ils sont économiques.

III) TRAITEMENT DES MALADIES VIRALES ET PIROPLASMOSE

Nous avons utilisé la sulfaphénazole dans ces affections pour deux raisons, d'abord pour vérifier si la sulfaphénazole avait une action directe sur certains virus et piroplasmes, ensuite parce que ces maladies présentent souvent des complications respiratoires et entéritiques justifiables d'un traitement à la sulfaphénazole.

a) Piroplasmose

On connaît la piroplasmose, cette maladie grave et qui a tendance à s'étendre. Elle se caractérise par une hyperthermie intense 40° - 42° C, un abattement important, un syndrome hémolytique et souvent à l'heure actuelle des formes atypiques qui en majorité sont respiratoires.

Dans les cas où nous sommes intervenus nous n'avons eu aucun résultat et avons dû cesser l'essai dans l'intérêt de l'animal.

b) Maladies virales

Les deux maladies les plus fréquentes et dans lesquelles nous avons pu faire des essais sont la Maladie de Carré et la Rhinoamygdalite contagieuse.

Nous avons obtenu dans certains cas une diminution de la température durant quelques jours puis une remontée thermique. Dans d'autres cas nous avons pu améliorer des syndromes respiratoires et entéritiques. Mais dans nombreux cas nous n'avons pu empêcher la fixation des virus sur les centres nerveux.

Donc on peut parler d'une efficacité variable de la sulfaphénazole sur les germes de sortie et d'une efficacité nulle sur les deux virus.

En conclusion, on doit constater que la sulfaphénazole par son action sur les germes de sortie, peut faire baisser la température, et améliorer les troubles fonctionnels dus à ces germes (troubles respiratoires, digestifs).

IV) TRAITEMENT DES INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES

a) Les infections génitales

Les essais réalisés ici sont principalement axés sur des infections post-opératoires suivant l'opération de la castration des chevaux. Il s'agit essentiellement de :

Funiculites — Œdèmes de castration.

On connaissait déjà l'excellente action curative des sulfamides dans ces affections. On se doit de noter que la sulfaphénazole s'est montrée remarquable dans ces indications. Evidemment nous n'avons pas souvent eu une baisse thermique rapide, mais à chaque fois nous avons eu une amélioration rapide de l'état général et nous avons évité le « champignon de castration ». Bien souvent nous avons obtenu des résultats où les antibiotiques fongiques échouaient.

Notons qu'en médecine humaine la sulfaphénazole est utilisée dans les affections génitales (Lacapraro, 44).

b) Les infections urinaires

En médecine humaine la sulfaphénazole est utilisée dans les infections urinaires avec succès (Biliotti, 33). Les germes habituels des infections urinaires sont sensibles à la sulfaphénazole et des quelques observations que nous avons pu collecter, nous avons constater une action valable de la sulfaphénazole. On pouvait d'ailleurs s'y attendre puisque l'on savait que la majeure partie de la sulfaphénazole administrée est éliminée par l'urine sous forme active.

On a pu constater dans les cas de néphrites aiguës que la guérison était obtenue assez rapidement en 5 à 6 jours.

V) TRAITEMENT DES INFECTIONS DES PIEDS DES BOVINS

Les indications principales étaient : le panaris interdigité dont la sulfamidothérapie est devenue la thérapeutique de choix, et les arthrites phalangiennes.

a) Panaris interdigité

Personnellement nous avons obtenu de bons résultats, mais certains confrères font part d'échecs avec la sulfaphénazole. Nous avons constaté en général une action curative rapide, qui se traduisait par une nette amélioration de l'état général et ensuite par un amendement progressif des symptômes locaux. Nous avons utilisé en général trois injections séparées de 48 heures.

b) Arthrite phallangienne

Nous n'avons eu malheureusement qu'une observation, où la sulfaphénazole ne donna aucun résultat. Mais les lésions osseuses étaient déjà installées aussi nous ne pouvons pas donner de jugement, l'observation ayant été faite dans des conditions défavorables.

VI) TRAITEMENT DES AFFECTIONS CUTANÉES

Nous nous sommes principalement attachés au problème des pyodermites canines. Comme nous avons pu le constater dans les observations le traitement dans une première phase donne une amélioration des lésions cutanées et de l'état général, puis après 5 à 6 jours nous observons une rechute. Ceci donne à penser que de la même façon que pour les antibiotiques fongiques les germes deviennent anti-biorésistants par mutation, ici les germes deviennent sulfamidorésistants.

Si nous avons eu une guérison c'est uniquement dû au fait que le cas était très bénin.

CONCLUSION

C'était dans le but de juger si la sulfaphénazole était justifiable de prendre une part importante dans notre arsenal thérapeutique que nous avons réalisé ce modeste travail. Nous avons ainsi collecté pendant deux ans des observations qui nous ont semblé intéressantes.

Il est absolument évident que ce n'est pas notre petite expérience personnelle concrétisée par quelque trente-huit observations qui peut donner un jugement définitif. Mais nous espérons que celles-ci auront contribué à confirmer les nombreuses publications déjà faites dans la littérature scientifique européenne.

Ainsi en tenant compte des faits expérimentaux et des observations cliniques que nous avons relatés tout au long de cette thèse, nous pouvons attribuer les caractéristiques suivantes à la sulfaphénazole :

— Résorption rapide et complète lors d'administration orale et obtention d'une concentration sanguine maximale en 3 à 4 heures.

— Son métabolisme contrairement à nombreux sulfamides fait que la fraction acétylée inactive est très faible (11 p. 100 après 24 heures).

— Assure une imprégnation sanguine prolongée et une fixation tissulaire prononcée, ce qui justifie le terme instantané-retard.

— Toxicité nulle (sauf chez les félins).

— Tolérance digestive et rénale parfaite, tolérance locale excellente chez les équins, bovins, porcins, moins bonne chez les carnivores où il faut utiliser une technique spéciale pour les injections hypodermiques.

— C'est un élément anti-infectieux de premier choix puisqu'il agit à la fois sur les Gram + et les Gram —.

D'ailleurs nous avons pu juger de son efficacité clinique

— dans les affections de l'arbre respiratoire
(Rhinite — Angine — Laryngo-trachéite).
(Bronchite — Bronchopneumonie);
— dans les affections génito-urinaires
(Funiculites — Œdèmes de castration).
(Néphrites);
— dans les affections podales
(Panaris interdigité des bovins).

Mais l'on doit signaler qu'elle n'a aucune action sur les ultravirus, mais qu'elle peut juguler certaines infections dues aux germes de sortie. Qu'elle n'a pas d'action probante dans les pyodermites canines.

Ainsi la sulfaphénazole se présente comme un agent antiinfectieux remarquable, différent de ses prédécesseurs par sa grande tolérance générale et locale (excepté chez les carnivores), par son efficacité beaucoup plus polyvalente, par sa posologie faible et par son action rapide et prolongée qui lui a valu de la qualifier d'agent chimiothérapique « instantané-retard ».

Vu : Le Professeur
de l'Ecole Veterinaire
Rapporteur :

E. DARRASPEN.

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Veterinaire :

P. PONS.

Vu : Le President de la these :

DARDENNE.

Vu : Le Doyen :

BLANC.

Vu, et permis d'imprimer : Toulouse, le 28 octobre 1964

Le Recteur
President du Conseil de l'Universite :

LOYEN.

La bibliographie donnée ci-après n'a pas été entièrement compulsée, mais nous avons cru bon de donner certaines références qui peuvent être utiles à nos confrères de Médecine Humaine.

BIBLIOGRAPHIE

1 MARSHALL (E.-K.). — *J. Biol. Chem.*, 1954, **211**, 499.

2 MEIER (R.) und ALLEMANN (O.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1941, **71**, 1518.

3 MEIER (R.). — *Helv. Med. Acta*, 1943, **10**, 147.

4 MEIER (R.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1943, **73**, 560.

5 MEIER (R.), ALLEMANN (O.) und MEYENBURG (H.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1944, **74**, 1091.

6 MEIER (R.), GYSEL (H.) und ALLEMANN (O.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1944, **74**, 1307.

7 NEIPP (L.), ALLEMANN (O.) und MEIER (R.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, **78**, 689.

8 HAWKING (F.) und LAWRENCE (J.-S.). — *The Sulfonamides Lewis;* London, 1950.

9 NEIPP (L.) und MAYER (R.-L.). — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **69**, 448.

10 KHAMMOUNA (M.). — *Contribution à l'étude d'une sulfamide-retard : Sulfadiméthoxine;* Thèse de Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 1962.

11 RENTCHNICK (P.) .— Nouveaux sulfamidés et sulfamidés-retard; *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, **88**, 362-368.

12 Les sulfamides-retard; *Concours Med.*, 17 mai 1958, **80**, 2455.

13 BROCKHAUS (L.). — Ein neues langwirkendes Sulfonamid in der Kinderpraxis; *Med. Klin.*, 1958, **53**, 1505-1506.

14 ESSELLIER (A.-F.), HUNZIKER (H.) and GOLDSAND (R.). — Klinishe Erfahrungen mit Orisul, einen langwirkenden Sulfonamid; *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1958, **88**, 813-817.

15 NEIPP (L.), PADOWETZ (W.), SACKERMANN (W.) and TRIPOD (J.). — Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Reziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung; *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1958, **88**, 835-839.

16 NEIPP (L.), PADOWETZ (W.), SACKMANN (W.) and TRIPOD (J.). — Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Reziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung; *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1958, **88**, 858-863 (translation).

17 BACHMANN (D.), PAULY (H.) and SCHMIDT (W.). — Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines neuen Sulfonamids mit Depot-Charakter; *Dtsch. Med. Wschr.*, 1958, **83**, 1494-1497-1500.

18 GOLDHAMMER (H.). — Das Sulfonamid 3- (p-Amino-benzolsulfonamido) -2-phenyl-pyrazol. Pharmakologische und klinische Eigenschaften; *Dtsch. Med. Wschr.*, 1958, **83**, 1488-1491-1494.

19 ZANGAGLIA (O.), FERRATA (A.) and CAMBIERI (F.). — Sull'assorbimento, l'eliminazione urinaria e sulla tossicità clinica della 3- (p. aminobenzolsulfonamido) -2-fenil pirazolo, dopo somministrazione di vari dosaggi; *Minerva med.*, 1958, **49**.

20 NAHNSEN (L.). — Erfahrungen mit einem protrahiert wirkenden Sulfonamid in der Kinderheilkunde; *Medizinische*, 1958, **36**, 1400-1401.

21 SUSSET (J.-G.). — Sulfaphenazol (Orisul) in urology; *Canad. M.A.J.*, 1958, **79**, 992-994.

22 SSHMIDT (P.) and DRUEY (J.). — Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 20. Mitteilung. Ueber die Herstellung von 2-Phenyl-3-amino-pyrazol als Aminokomponente eines langwirkenden Sulfonamids; *Helvet. Chim. acta*, 1958, **41**, 306-309.

23 WALTZ (H.). — Ein Beitrag zur modernen Sulfonamidbehandlung; *Med. Klin.*, 1958, **53**, 1905-1907.

24 HUBNER (B.). — Neues über Sulfonamide; *Dtsch. Med. J.*, 1958, **9**, 511-513.

25 RUIZ TORRES (A.). — Ueber « langwirkende » Sulfonamide (Orisul); *Münch. Med. Wchnschr.*, 1958, **100**, 1611-1615.

26 SIEGENTHALER (W.). — Die Bedeutung der alten und neuen Chemotherapeutica in Klinik und Praxis; *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1959, **89**, 275-284.

27 BOGER (W.-P.). — Sulfaphenazol (Orisul), a long-acting antibacterial sulfonamide; *J. Am. Geriatrics Soc.*, 1959, **7**, 314-321.

28 MANAI (G.) and MANDELLI (F.). — Esperienze cliniche sull'azione terapeutica di un nuovo sulfamidico il sulfafenazolo; *Gazz. Internaz. Med.*, 1958, **63**, 3329.

29 GERMINA (G.). — Primi risultati sull'uso di un nuovo sulfamidico in campo otorinolaringologico; *Minerva Med.*, 1958, **49**, 4761.

30 BERTAMINO (F.). — Prime ricerche, nel bambino, sulla durata della persistenza in circolo di un nuovo sulfamidico (sulfafenazolo) e sulla sua attività; *Minerva Med.*, 1958, **49**, 4730.

31 DA COSTA REGUA (O.). — Ensaio com uma sulfamida de açàu prolongada. 3-(p-Amino-benzenosulfonamido)-2-fenil-pirazol, no tratamento de afecçôes urologicas; *O. Hospital*, 1959, **55**, 671-676.

32 EGER (W.) and REINCKE (A.). — Sulfonamid-Derivate als nekrotope Leberschutzstoffe; *Arzneim.-Forsch.*, 1959, **9**, 363-365.

33 BILIOTTI (G.). — Contributo all'applicazione clinica di un nuovo derivato sulfanilamidico ad azione prolungata nelle infezioni urinarie; *Minerva Med.*, 1958, **49**, 4757.

34 INDELLI (G.) and CALDERAZZO (A.). — Sull'impiego in chirurgia di un nuovo sulfonamidica-ritardo (sulfofenilpirazolo). Ricerche sperimentali e cliniche; *Minerva Med.*, 1958, **49**, 4747.

35 POLLANZ (H.). — Orisul, ein neues Sulfonamid; *Prakt. Arzt.*, 1959, **13**, 173-178.

36 DELORENZO (W.-F.) and SCHNITZER (R.-J.). — Comparative chemotherapeutic studies with the newer sulfonamides; *Ann. New-York Acad. Sc.*, 1959, **82**, 10-17, Art. 1.

37 GUIMARAES (N.-N.-S.). — Ensaios com o sulfafenazol no tratamento de processos infecciosos em ginecologia; *O Hospital*, 1959, **56**, 149-155.

38 WHEATLEY (D.). — New sulphonamides; *Brit. M. J.*, 1959, **2**, 694.

39 DAVIS (J.-H.), ROSENBLUM (J.-M.), QUILLIGAN (E.-J.) and PERSKY (L.). — An evaluation of post-catheterization prophylactic chemotherapy; *J. Urol.*, 1959, **82**, 613-616.

40 JACQUES (A.-A.) and FUCHS (V.-H.). — Sulfaphenazol (Orisul), a new, low dosage, long-acting sulfonamide in otolaryngology; *Antibiotic Med.*, 1959, **6**, 578-580.

41 CARBONE (J.-M.), GIBERTI (C.), GUITELMAN (A.) and BURSZTYN (D.). — Tratamiento de affecciones agudas del aparato respiratorio con un nuevo sulfamidico de accion retardada; *Sem. Méd.*, 1959, **114**, 267.

42 BERGFORS (P.-G.). — « Räcker det med sulfa? » Ett praktikerproblem. Med anledning av ännu ett sulfapreparat; *Svenska lakartidn.*, 1959, **56**, 1687.

43 D'AGATA (A.), CARDILLO (G.), SMILARI (L.) and GIUFFRIDA (A.). — Curve di concentrazione ematica, eliminazione urinaria e fecale di un nuovo sulfamidico ad azione protratta : il sulfofenilpriazolo; *Gazz. Internaz. Med.*, 1959, **64**, 832.

44 LACAPRARO (G.). — The sulfonamide preparation C 17922 (Orisul) : clinical and experimental study of its use in genitourinary infections : preliminary report; *Semana Méd.*, july 23, 1959, **66**, 119-121. in *J.A.M.A.*, 1959, **171**, 2267-2268.

45 KOCH (F.) and GRUTZNER (A.). — Zur ACTH-Behandlung der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe des Säuglings; *Münch. Med. Wchnschr.*, 1960, **102**, 36-41.

46 RADL (H.) and LIPPERT (A.). — Ueber das neue protrahiert wirkende Sulfonamid Orisul; *Wien. Med. Wchnschr.*, 1960, **110**, 74-75.

47 TRIPOD (J.). — Experimentelle Beziehungen zwischen Heileffekt und Blutspiegel der Sulfonamide und speziell des Sulfaphenazols; *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1960, **90**, 351.

48 WALTER (A.-M.). — Bakteriostatische Wirksamkeit und Pharmakodynamik der neuen Sulfonamide; *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1960, **90**, 351.

49 NEWBOULD (B.-B.) and KILPATRICK (R.). — Long-acting sulphonamides and protein-binding; *Lancet*, 1960, **1**, 887-891.

50 TRIPOD (J.), NEIPP (L.), PADOWETZ (W.) and SACKMANN (W.). — Relations expérimentales entre l'action curative et les taux sanguins de sulfamides, en particulier du sulfaphénazol; *Antibiot. et Chemothér.* 1960, **8**, 17-31.

51 PITTMAN (A.-K.). — Long-acting sulphonamides and protein-binding; *Lancet*, 1960, **1**, 1028.

52 DI BARTOLO (I.), CAMBIANO (C.) and GAMBOA (M.-A.). — Una sulfamida de accion prolongada : su utilidad en pediatria a traves de la valoracion clinica y de laboratorio; *Semana Méd.*, 1960, **116**, 179-184-192.

53 KNICK (B.). — Zum klinischen Wirkungsbereich moderner Sulfonamide der Sulfanilidodiazinreihe; *Münch. Med. Wchnschr.*, 1960, **102**, 1550-1553.

54 ADAMI (E.), PICCININI (F.) and TURBA (C.). — Proprieta' farmacologiche dei piu' recenti sulfamidici-ritardo; *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 1960, **127**, 58-66.

55 STRELL (M.) and REINDL (S.). — Neue Polymethinfarbstoffe durch Umsetzung von p-dimethylamino-simtaldehyl mit primären aromatische Aminen, verschiedenen Heterocyclen und Sulfonamiden; *Arch. Pharm.* (Berl.), 1960, **30**, 984-991.

56 Sulphaphenazole (« Orisul ») in chronic bronchitis, General practitioner clinical trials; *Practitioner*, 1960, **185**, 797-799.

57 BAUMGARTEN (K.) and HOFHANSL (W.). — Ueber die Berechtigung der Anwendung von Sulfonamiden mit protrahierter Wirkung in der Geburtshilfe und Gynäkologie; *Pradt. Arzt.* (Austria), 1960, **14**, 225-233.

58 GORNICKI (B.) and BOZKOWA (K.). — Considérations sur le passage de certains antibiotiques et sulfamides par la barrière méningée au cours des méningites non tuberculeuses chez les enfants; *Pédiatrie*, 1960, **15**, 135-142.

59 RADL (H.) and LIPPERT (A.). — Ueber das neue protrahiert wirkende Sulfonamid Orisul; *Wien. Med. Wschr.*, 1960, **110**, 74-75.

60 ABBATANGELO (P.) and TAMINI (E.). — El Sulfafenazol en los procesos infecciosos pediatricos; *Orientaccion Med.* (Arg.), 1960, **9**, 300-301.

61 VINAS URQUIZA (S.). — Experiencia con una nueva sulfamida de accion prolongada en cirugia vaginal; *Sem. Med.* (Arg.), 1960, **116**-956-958-974.

62 TRIPOD (J.), NEIPP (L.), PADOWSTZ (W.) and SACKMANN (W.). — Relations expérimentales entre l'action curative et les taux sanguins de sulfamides, en particulier du sulfaphénazol In : Antibiotica et Chemotherapia. Fortschriftte - Advances - Progres. Ed. : O. Esell., 1960, **8**, 17-31, Basle-New-York.

63 ROMUALDI (G.). — Ricerche cliniche su di un nuovo preparato sulfamidico. Il sulfafenilpirazolo; *Clin. Therap.* (Iit.), 1960, **18**, No. 3, 275-284.

64 TSCHUDI-STEINER (I.) et TRANOW (G.). — Beitrag zum Nechweis einer languirkender Sulfamide; *Pharm. Acta Helvet.*, 1961 No1-2-3-, **36**, 181-185.

65 KOZZLER (V.). — Wann Sulfonamide : Wann Antibiotika; *Wiener. Med. Wochr.*, 1961, **111**, 239-241.

66 SCHRADER (K.-E.). — Die Orisulkonzentration in menschlichen Glaskörper nach oraler Applikation; *Klis. Mbl. Augenäk*, 1960, **186**, 855-859.

67 VOZZA (J.-V.). — Use del sulfafenasol en otorrinolaringologia; *Orientactiôn Méd.*, 1960, **9**, 526-528.

68 SCHMID (K.), TRIPOD (J.) and GROSS (F.). — Vergleichende radiochemische und colorisatrische Bestimmung der Blut- und Gewebakonzentrationen von Sulfaphenazol (Orisul); *Klin. Wochr.*, 1960, **38**, 862-866.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Généralités 13

Chapitre premier

Etude physico-chimique 17

Chapitre II

Etude pharmacologique 25

I. — Métabolisme 25

II. — Toxicité 33

III. — Toxicité anti-bactérienne 35

IV. — Indications — Présentations — Posologie 45

Chapitre III

Observations 51

A) Observations cliniques 51

B) Discussion des observations 87

Conclusion 93

Bibliographie 95

Au Manuscrit - dépôt légal T - 1964 - 77